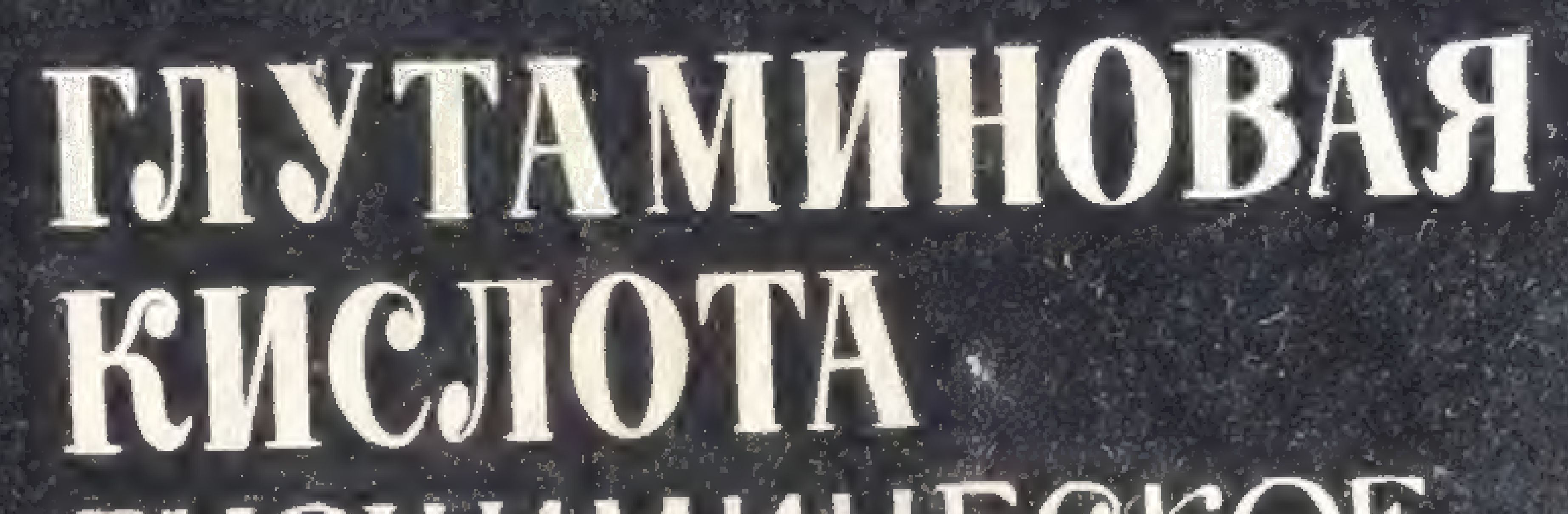


ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

$$
\begin{array}{ccc}
 & O & \\
 & \| & \\
 & C & -\ OH \\
 & | & \\
H\ - & C & -\ NH_2 \\
 & | & \\
H\ - & C & -\ H \\
 & | & \\
H\ - & C & -\ H \\
 & | & \\
 & C & -\ OH \\
 & \| & \\
 & O &
\end{array}
$$

МИНИСТЕРСТВО ВЫС
И СРЕДНЕГО ОБРАЗО
СВЕРДЛОВСКИЙ ИНС

ГЛУТА
КИСЛО

Биохимиче
обосновани
практическ
использова

Свердловск
Средне-Уральское
книжное издател
1975

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО
И СРЕДНЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ИНСТИТУТ НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Биохимическое обоснование практического использования

Свердловск
Средне-Уральское
книжное издательство
1975

577.1
В67
УДК 615.739.6—092


В монографии анализируются обширный литературный материал и собственные данные авторов и их сотрудников об эффекте введения глутаминовой кислоты в организм. На основании экспериментальных и клинических наблюдений дается представление о механизме действия глутаминовой кислоты при ряде патологических состояний, уточняются показания и противопоказания использования глутаминовой кислоты в качестве лекарственного средства и пищевой добавки, намечаются задачи дальнейших исследований.

Книга рассчитана на биохимиков, врачей, специалистов пищевой промышленности и общественного питания.

Авторский коллектив: доктор медицинских наук М. С. ВОЛКОВ, профессор, доктор биологических наук А. М. ГЕНКИН, доктор медицинских наук Н. А. ГЛОТОВ, кандидат медицинских наук Е. И. МАЕВСКИЙ.

В $\frac{0371—100}{М158(03)—75}$

ОГЛАВЛЕНИЕ



ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время глутаминовую кислоту широко используют в медицине и пищевой промышленности. В клинической практике применение этой кислоты вызывает улучшение состояния больных при инсулиновой гипогликемии, при судорогах, при болезни Дауна, при полиомиелите и астенических состояниях. Глутаминовая кислота способствует снижению содержания аммиака в крови и тканях при различных заболеваниях. Она стимулирует окислительные процессы при гипоксических состояниях, поэтому с успехом применяется при сердечно-сосудистой и легочной недостаточности.

В пищевой промышленности глутаминовая кислота и ее соли находят широкое применение в качестве вкусовой приправы, придающей продуктам и концентратам «мясной» запах и вкус, а также как источник легко усвояемого азота. Потребление глутаминовой кислоты и ее производство быстро возрастают, и в настоящее время этой аминокислоты во всем мире вырабатывается около сотни тысяч тонн в год.

Глутаминовая кислота играет важную роль в обмене веществ. В значительном количестве эта кислота и ее амид содержатся в белках. Велико ее значение в процессах связывания аммиака в организме, в синтезе мочевины, глутатиона, азотистых оснований, в обмене аминокислот, в образовании γ-аминомасляной кислоты и других биологически важных соединений. Продукт дезаминирования глутаминовой кислоты α-кетоглутаровая кислота, являясь метаболитом цикла трикарбоновых кислот, играет существенную роль в окислительно-восстановительных процессах. Углеродный скелет глутаминовой кислоты может быть использован при синтезе углеводов, липидов и других соединений.

Таким образом, глутаминовая кислота имеет большое значение в обмене веществ и может оказывать существенное влияние на обменные процессы и на физиологическое состояние организма. Значительный вклад в изучение действия глутаминовой кислоты на организм внесли сотрудники кафедры биохимии Свердловского медицинского института под руководством профессора А. М. Генкина. В частности, на кафедре исследовалось

влияние глутаминовой кислоты на активность тканевых ферментов (Н. А. Удинцев, Н. А. Глотов), поглощение кислорода (А. П. Валов), на дыхательную функцию крови (М. С. Волков), на минеральный обмен (К. С. Ждахина), окислительно-восстановительные процессы (Н. А. Глотов, Е. И. Маевский, Н. П. Демченко), на аминокислотный обмен (А. П. Никифоров), на обмен белков и нуклеиновых кислот (В. Е. Высокогорский, Э. Т. Каминский), функциональное состояние желез внутренней секреции (М. С. Волков, Н. А. Удинцев).

Результаты этих исследований в сопоставлении с литературными данными легли в основу написания настоящей работы. Приведенные здесь факты и обобщения представляют интерес для специалистов теоретической и клинической медицины, для работников пищевой промышленности и общественного питания, для студентов соответствующих специальностей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ — аденозиндифосфат
АМФ — аденозинмонофосфат
АТФ — аденозинтрифосфат
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГОМК — γ-оксимасляная кислота
ГДГ — глутаматдегидрогеназа
ГДК — глутаматдекарбоксилаза
ГДФ — гуанозиндифосфат
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ГФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДНФ — динитрофенол
КГ — α-кетоглутаровая кислота
КоА — кофермент А
МДГ — малатдегидрогеназа
МДГ-д — малатдегидрогеназа декарбоксилирующая
НАД — никотинамидадениндинуклеотид
НАДН — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
СДГ — сукцинатдегидрогеназа
ЩУК — щавелевоуксусная кислота
ЯК — янтарная кислота
ПВК — пировиноградная кислота

Глава 1

ОБМЕН ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОРГАНИЗМЕ

Глутаминовая кислота впервые была выделена в 1866 году Ритгаузеном, а в 1890 году Вольф осуществил первый химический синтез этой кислоты. В настоящее время известно, что она «относится к числу наиболее широко распространенных аминокислот и имеет большое значение в обмене веществ» (Майстер, 1961). Обмен глутаминовой кислоты занимает ключевые позиции в метаболизме белков, углеводов, жиров и ряда других веществ организма (Браунштейн, 1949; D'Adamo, Haft, 1965; Майстер, 1961; Ленинджер, 1966).

Изучение количественного состава свободной глутаминовой кислоты в различных органах и тканях выявило высокое содержание ее по сравнению с другими аминокислотами. Так, в сером веществе головного мозга различных животных в среднем определяется до 150 мг% глутаминовой кислоты, в белом — 80, в селезенке — 88, в почках — от 79 до 137, в печени — 66 мг% (Мамаева, 1955; Майстер, 1961; Клейн, 1966).

В естественных условиях источником глутаминовой кислоты являются прежде всего пищевые белки. Например, при ферментативном распаде бычьего α-казеина освобождается 39 молей глутаминовой кислоты на моль казеина, но в конечном счете из 251 моля азота казеина 182 моля обнаруживаются в аминогруппе глутамата (Krebs и др., 1973). Такая большая величина глутаматного азота согласно представлениям Krebs и др. (1973) объясняется тем, что при ферментативном распаде казеина и других пищевых белков помимо освобождения собственно белкового глутамата появляется глутамат за счет переаминирования между α-кетоглутаровой кислотой и большинством аминокислот, которые также освобождаются при распаде белков. Сюда относятся: аланин, аспарагиновая кислота, орнитин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, тирозин и фенилаланин. При трансаминазном генезе глутаминовой кислоты указанные аминокислоты выполняют роль донора аминогруппы, а углеродный ске-

лет поставляется углеводами и жирами, которые, окисляясь в цикле Кребса, превращаются в α-кетоглутарат. Последняя является акцептором аминоазота в реакциях переаминирования, а в реакциях восстановительного аминирования принимает на себя аммиак, освобождающийся из амидных групп аспарагина и глутамина, аминогрупп аденина, гуанина и их дериватов, а также при распаде пиримидиновых оснований и в меньшей степени серина, треонина, гистидина, глицина и метионина. И наконец, глутаминовая кислота образуется непосредственно из пролина, гистидина, глутамина, орнитина и аргинина (Майстер, 1961; Krebs и др., 1973). Таким образом, глутаминовая кислота выполняет роль коллектора азота и практически основная масса небелкового азота тканей представлена глутаматом и глутамином.

Углеродный скелет глутаминовой кислоты имеет преимущественно углеводное и в меньшей степени жировое происхождение. Так, Chain и др. (1960, 1960а) показали интенсивное (до 70%) включение радиоактивного углерода из глюкозы-С-14 в срезах мозга в глутаминовую, аспарагиновую и γ-аминомасляную кислоты, причем в аэробных условиях среди последних преобладал глутамат. В перфузируемом мозге кошек через 30 минут радиоактивность свободных аминокислот устанавливалась на уровне 15—18% от радиоактивности глюкозы в перфузате (Barculis и др., 1960). Введенная интактным крысам глюкоза также интенсивно участвует в синтезе аминокислот, как и в опытах со срезами и гомогенатами тканей (Chain, 1960б; Cremer, 1964). Если же крысам инъецировалась меченная по углероду глюкоза вместе с солями аммония, то в составе свободных аминокислот в мозге обнаруживалось 70% C^{14}, а в печени — 30% (Tsucada и др., 1961). В мышечной ткани крыс глутаминовая кислота в заметном количестве синтезировалась из лактата (Koeppe и др., 1964). В случае введения животным С-14-ацетата в мозге животных появлялись меченые аминокислоты, в первую очередь глутаминовая кислота (Михайлов и др., 1969).

Многообразные обменные превращения глутаминовой кислоты суммированы схематически на рис. 1. Как следует из рисунка, глутаминовая кислота чрезвычайно широко участвует в пластическом обмене. Более 20%

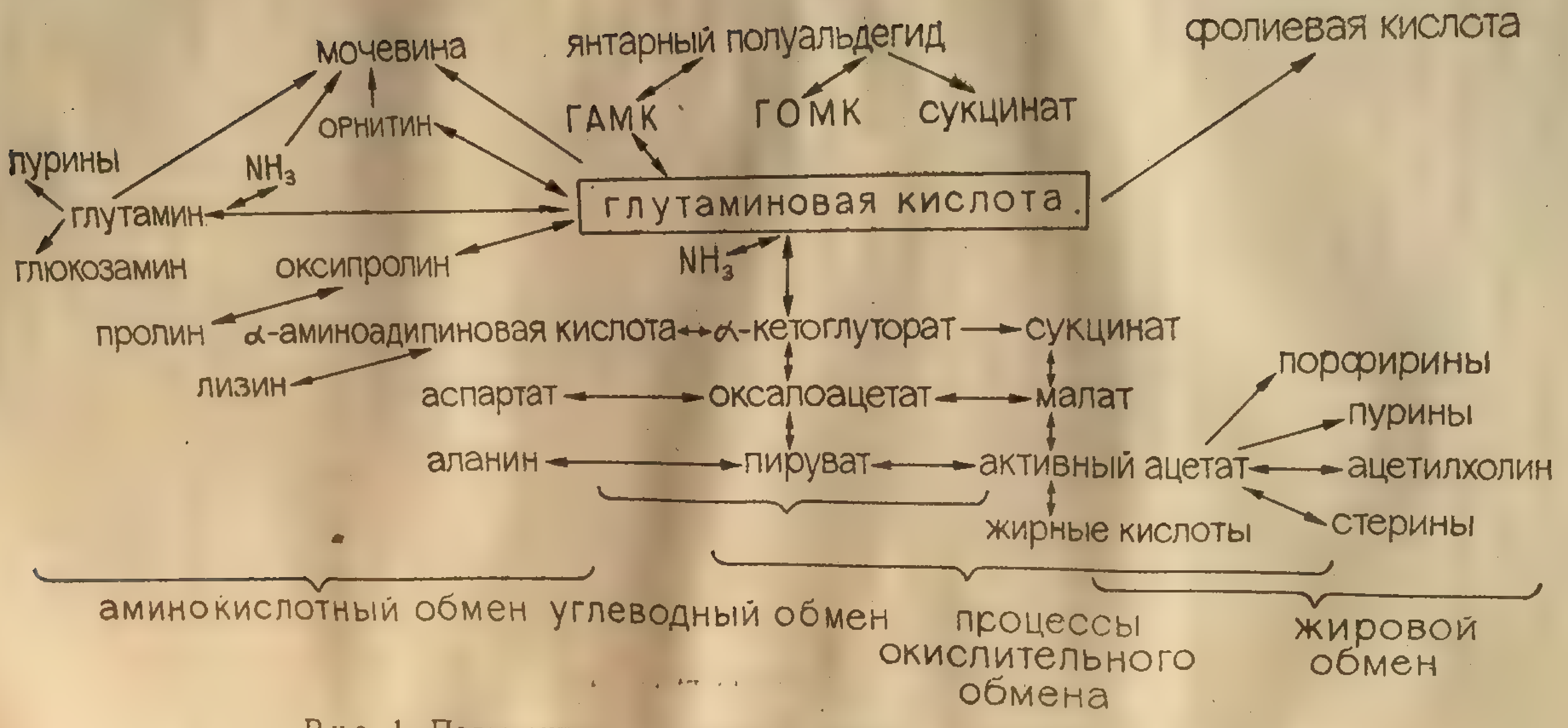


Рис. 1. Положение глутаминовой кислоты в интермедиарном обмене.

белкового азота представлено глутаминовой кислотой и ее амидом (Блок и Боллинг, 1949; Тристрам, 1956). Она входит в состав фолиевой кислоты и глутатиона, участвует в обмене более 50% азота белковой молекулы (Браунштейн, 1949). При синтезе аспарагиновой кислоты, аланина, пролина, треонина, лизина, орнитина и других аминокислот используется не только азот глутамата, но и его углеродный скелет (Harris, Jahnz, 1957). До 60% углерода глутаминовой кислоты может включаться в гликоген (D'Adamo и др., 1965), 20—30% — в жирные кислоты (Madsen и др., 1964). При декарбоксилировании глутамата образуется ГАМК, которая обладает выраженным нейротропным действием (Сытинский, 1972), имеются указания об участии глутаминовой кислоты в синтезе ацетилхолина (Nachmansohn, John, 1943; Кометиани, 1954).

Из изложенного следует, что глутаминовая кислота и ее амид, будучи основными коллекторами небелкового азота, играют ключевую роль в обеспечении метаболических превращений азотом, в частности синтеза заменимых аминокислот и через последние целого ряда биологически активных соединений.

Участие глутаминовой кислоты в пластическом обмене тесно связано с ее детоксикационной функцией, в частности она принимает на себя токсичный аммиак в глутаминсинтетазной реакции (Krebs, 1935). Глутамин, в свою очередь, участвует в переносе аммиака, используется в синтезе пуриновых оснований и нуклеиновых кислот (Sonne и др., 1953; Kitos и др., 1962), в процессе переаминирования (Meister, Tice, 1950; Guha, Ghosh, 1959) и ряде других обменных превращений. Велика роль глутамата и глутамина в синтезе мочевины, поскольку оба ее азота могут быть поставлены этими соединениями (Krebs и др., 1973): глутаминовая кислота выполняет роль донора свободного аммония в реакции окислительного дезаминирования, а глутамин отдает аммоний в глутаминазной реакции. Освобождающийся аммоний используется в синтезе карбамилфосфата. При этом глутаминовая кислота в форме ацетилглутамата является активатором фермента карбамилфосфатсинтетазы. Второй атом азота, включающийся в мочевину, также поступает от глутаминовой кислоты, которая передает в трансаминазной реакции свою аминогруппу

оксалоацетату, и сформированная таким образом аспарагиновая кислота служит непосредственным субстратом для аргининосукцинатсинтетазы. В литературе имеются данные и о более прямом участии глутаминовой кислоты и глутамина в аминировании орнитина (Hird, Morton, 1964; Charles и др., 1966). Следовательно, участие глутаминовой кислоты в азотистом обмене может быть охарактеризовано как высокоактивная утилизация и перенос аминного азота и обезвреживание аммиака.

Однако приведенный в последующих главах анализ влияния глутаминовой кислоты на метаболизм и функциональное состояние организма не позволяет рассматривать превращение этой аминокислоты только с позиций азотистого и пластического обмена, тем более что именно глутамату принадлежит особая роль во взаимосвязи пластического и энергетического обмена. Об этом свидетельствует как локализация значительных количеств глутаминовой кислоты в митохондриях (Bellamy, 1962), так и высокая способность митохондрий практически всех органов активно окислять и воспроизводить глутамат (Krebs, Bellamy, 1960; Borst, Slater, 1960; Bellamy, 1962; Taker, Slater, 1963). На рис. 2 схематически суммированы взаимосвязи превращений глутаминовой кислоты с энергетическим обменом, показаны пути ее окисления до CO_2 и воды, а также некоторые эндэргонические биосинтетические реакции.

Основной путь вступления глутамата в энергетический обмен катализируется трансаминазами (2.6.1.), коферментом для которых служит фосфопиридоксаль. Из 18 совершающихся в клетке переаминирований в 12 участвуют глутаминовая кислота и ее амид (Диксон, Уэбб, 1961). Наиболее широко распространена аспартатаминотрансфераза (2.6.1.1) (Cohen, 1955), несколько уже круг тканей, обладающих аланинаминотрансферазой (2.5.1.2) (Alioto и др., 1960). Обе трансаминазы имеются в митохондриях, ядре, микросомах и надосадочной фракции (Покровский, 1966; Покровский, Арчаков, 1968). Равновесие в трансаминазной системе устанавливается в зависимости от соотношения концентраций субстратов и продуктов реакции (Кребс, Корнберг, 1959; Krebs, Bellamy, 1960). Так как в тканях содержание аспарагиновой кислоты намного меньше, чем глутаминовой, то реакции переаминирования глута-

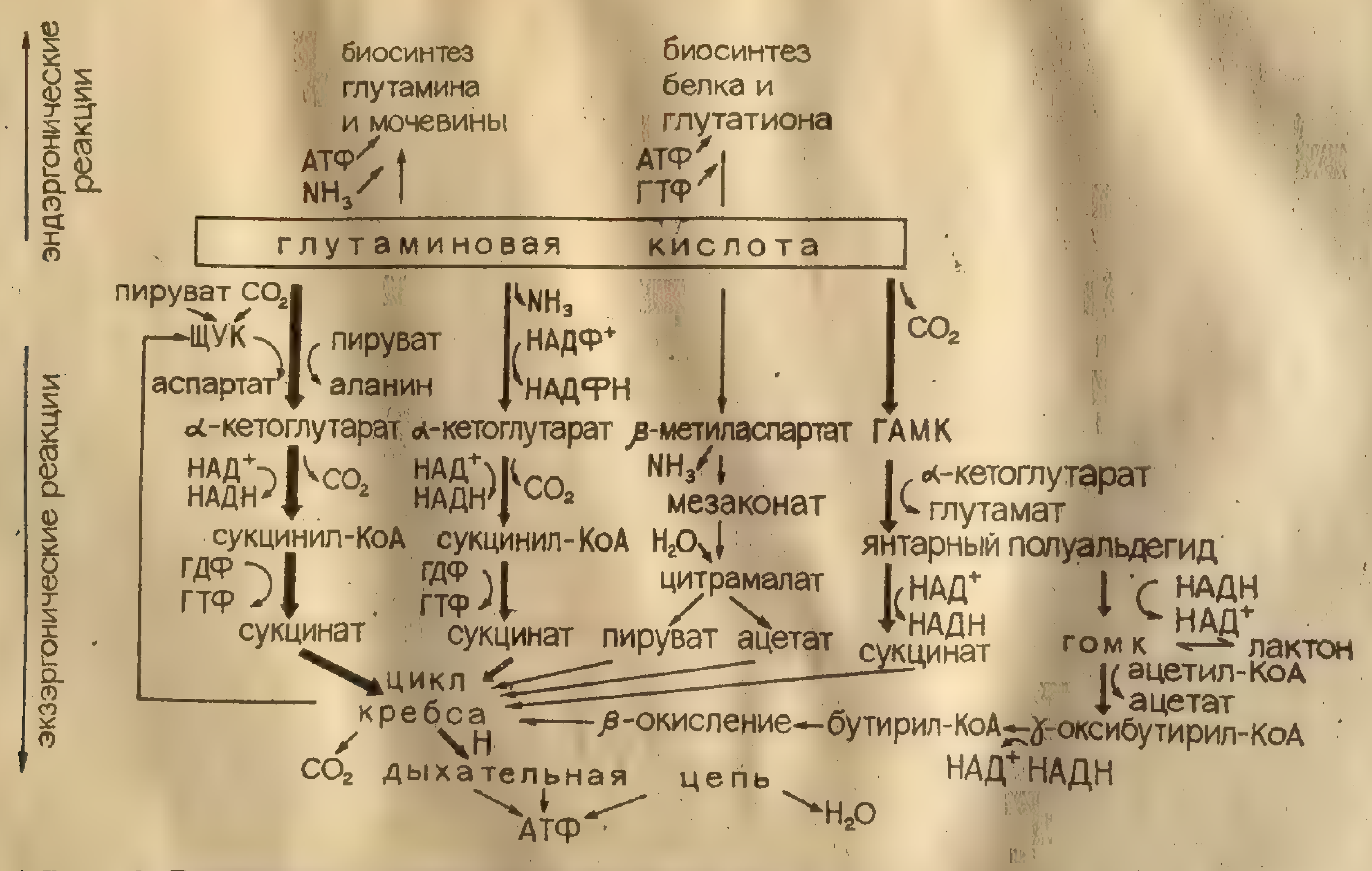


Рис. 2. Взаимосвязь превращений глутаминовой кислоты с энергетическим обменом.

эндэргонические реакции

биосинтез глутамина и мочевины

АТФ

NH_3

биосинтез белка и глутатиона

АТФ

ГТФ

глутаминовая кислота

пируват CO_2

ЩУК

аспартат

пируват

аланин

NH_3

НАДФ$^+$

НАДФН

CO_2

экзэргонические реакции

α-кетоглутарат α-кетоглутарат β-метиласпартат ГАМК

НАД$^+$ НАДН CO_2

НАД$^+$ НАДН CO_2

NH_3

мезаконат

α-кетоглутарат

глутамат

сукцинил-КоА сукцинил-КоА H_2O цитрамалат янтарный полуальдегид

ГДФ ГТФ

ГДФ ГТФ

НАД$^+$ НАДН

НАДН НАД$^+$

сукцинат сукцинат пируват ацетат сукцинат гомк лактон

ацетил-КоА

ацетат

цикл кребса

β-окисление ← бутирил-КоА ⇄ γ-оксибутирил-КоА

НАД$^+$ НАДН

Н

CO_2 дыхательная цепь H_2O

АТФ

Рис. 2. Взаимосвязь превращений глутаминовой кислоты с энергетическим обменом.

мата с оксалоацетатом протекают предпочительнее в сторону образования аспартата; в изолированных митохондриях также конечным продуктом окисления глутамата является аспарагиновая кислота (Krebs, Bellamy, 1960; Borst, 1962; Olson, Von Korff, 1967). Превращение глутаминовой кислоты в аспарагиновую ингибируется малонатом в митохондриях печени на 70% и почти полностью (96%) в саркосомах сердечной и скелетных мышц (Borst, Slater, 1959, 1960).

Второй путь вступления глутамата в цикл Кребса — окислительное дезаминирование, катализируется глутаматдегидрогеназой (1.4.1.3), которая локализована преимущественно в митохондриях (Hageboom, Schneider, 1953; Frieden, 1963; Диксон, Уэбб, 1966; Покровский, Арчаков, 1968).

Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты осуществляется в два этапа. Сначала под влиянием ГДГ отщепляются два атома водорода и образуется аминокислота, которая спонтанно гидролизуется на α-кетоглутаровую кислоту и аммиак (Браунштейн, 1949). ГДГ интактных митохондрий в отличие от изолированного энзима не может использовать в качестве кофактора НАД и достаточно специфична к НАДФ ((Klingenberg, Slenczka, 1959; Tager и др., 1969; Papa и др., 1969).

ГДГ наиболее активна в митохондриях печени (Borst, 1962) и почек (Аганесян, Григорян, 1970), меньшая ее активность определяется в сердечной и скелетных мышцах (Krebs, Bellamy, 1960; Borst, 1962) и в гранулах мозга (Камалян, Мавсеян, 1966). Превращение глутаминовой кислоты в реакциях окислительного дезаминирования идет в меньшем объеме, чем при трансаминировании: в свежевыделенных митохондриях до 90% глутамата переходит в аспарагиновую кислоту и лишь 10% подвергается окислительному дезаминированию с выделением свободного аммиака (Haslam, Krebs, 1963; Камалян, Мавсеян, 1966). Выделенная из митохондрий печени аспартатаминотрансфераза в 9 раз активней ГДГ (Fahien, Strmecki, 1969), в стареющих митохондриях доля глутаминовой кислоты, окисляющейся через ГДГ, возрастает (De Haan и др., 1964). Но, как показал Davis (1968), даже малого уровня активности ГДГ в митохондриях сердца достаточно для эффектив-

ного регулирования потока α-кетоглутарата в цикле Кребса.

Третий, согласно рис. 2, путь превращения глутамата недавно был открыт в лаборатории Баркер (Barker и др., 1958, 1959; Weissbach и др., 1959; Jodice, Barker, 1963). В этом процессе участвуют несколько энзимных систем и коферментов: кобамидные протеиды, β-метиласпартаза, мезаконаза и цитрамалаза. Удельный вес этого пути невелик и его роль окончательно не выяснена.

Четвертый путь включения глутамата в энергетический обмен катализируется глутаматдекарбоксилазой (4.1.1.15), коферментом которой является фосфопиридоксаль. В результате реакции декарбоксилирования глутаминовая кислота превращается в ГАМК и освобождается CO_2. Большинство исследователей считают декарбоксилирование глутамата специфической особенностью ткани мозга (Сытинский, 1972), так как в других тканях ГДК-активность довольно мала (Майстер, 1961), хотя Pandolfo, Macaione (1961) обнаружили декарбоксилирование глутаминовой кислоты не только в головном и спинном мозгу белых крыс, но также и в надпочечниках. Наибольшая активность этого фермента определяется в сером веществе больших полушарий мозга, мозжечке и особенно в гипоталамусе (Singh, Malhotra, 1962; Сытинский, 1972). Согласно данным Шатуновой (1964) половина ГДК локализована в митохондриальной фракции.

Образованная в результате декарбоксилирования глутаминовой кислоты ГАМК подвергается переаминированию под действием γ-аминобутират-аминотрансферазы (2.6.1.19). Последняя практически полностью сосредоточена в митохондриях. Хотя ГДК-активность выявляется главным образом в мозгу, ГАМК обнаруживается в достаточно больших количествах в периферических тканях, в частности в печени, почках и легких (Zachmann и др., 1966), и переаминирование ГАМК может совершаться в различных тканях в объеме, соизмеримом с нервной тканью (Rubino, Di Chiara, 1959). По мнению Сытинского (1972), «данная реакция энзиматического переаминирования имеет универсальное значение». Перенос γ-аминогруппы с ГАМК на α-кетоглутарат, реже на оксалоацетат, происходит при участии

кофермента фосфопиридоксаля: ГАМК превращается в янтарный полуальдегид, который в аэробных условиях может окисляться до янтарной кислоты. В мозговой ткани янтарный полуальдегид окисляется с помощью специфической дегидрогеназы (Alberts, Salvadore, 1958; Bacila и др., 1963). В случае высокой восстановленности пиридиннуклеотидов янтарный полуальдегид обратимо восстанавливается в γ-оксимасляную кислоту (Bessman и др., 1953). Эта реакция не специфична для ткани мозга, она может происходить в печени, сердце, скелетных мышцах и почках и катализируется практически всеми изозимами лактатдегидрогеназы (Fischbein, Bessman, 1964), а также γ-оксипропионатдегидрогеназой (Alberts, Salvadore, 1958). Превращение янтарного полуальдегида в ГОМК и далее в бутирил-КоА, как показано на рис. 2, сопровождается окислением НАДН.

Касаясь декарбоксилазного пути окисления глутаминовой кислоты, особо следует отметить большую роль ГАМК, янтарного полуальдегида и ГОМК в регулировании функциональной активности центральной нервной системы. Доскональным образом вопрос о значении ГАМК разобран в монографии И. А. Сытинского (1972). Он считает, что ГАМК обусловливает общее состояние торможения, благодаря которому нервные клетки находятся в состоянии относительного физиологического покоя; «фактически ГАМК выполняет функции тормозного медиатора и одновременно система глутамат-ГАМК-янтарный полуальдегид-сукцинат необходима «для установления общей последовательности и связи энергетических процессов с явлениями, отражающими деятельность мозга» (Сытинский, 1972, стр. 158). Не менее важна с физиологической точки зрения роль янтарного полуальдегида и ГОМК. Лабори (1970), исходя из «гипотезы ориентации метаболизма» в зависимости от соотношения окисленных и восстановленных форм пиридиннуклеотидов, приходит к выводу, что основной функцией янтарного полуальдегида и ГОМК является адекватное изменение восстановленности пиридиннуклеотидов и, следовательно, регулирование активности цикла трикарбоновых кислот, пентозофосфатного цикла и липогенеза. При этом благодаря восстановительному действию янтарного полуальдегида и ГОМК обусловливается снотворный, успокаивающий эффект, и наоборот, выполняя функцию

окислителей НАДН, они повышают устойчивость к гипоксии, в обоих случаях обеспечивая поддержку энергетического обмена нервной ткани.

Соотношение представленных путей превращения глутаминовой кислоты не является постоянным и варьирует не только в зависимости от специфики обмена веществ в разных тканях, но и в связи с различным состоянием их энергетического обмена. Естественно, что в условиях энергетического дефицита, когда в цикле трикарбоновых кислот увеличивается воспроизводство щавелевоуксусной кислоты, возрастает поступление из гликолитической системы пировиноградной кислоты и резко окисляются митохондриальные пиридиннуклеотиды (состояние 3 по Chance, Williams, 1955), поток глутамата может устремляться в цикл Кребса по трансаминазному и глутаматдегидрогеназному путям. При этом образуется α-кетоглутарат, окисление которого сопровождается запуском субстратного и окислительного фосфорилирования с одновременным воспроизводством янтарной кислоты — энергетически наиболее эффективного субстрата цикла Кребса (Кондрашова, 1971).

При увеличении содержания богатых энергией соединений активируются эндэргонические реакции, в частности уборка аммиака путем восстановительного аминирования α-кетоглутарата до глутамата с использованием последнего в глутаминсинтетазной и других биосинтетических реакциях. В таких условиях вовлечение глутамата в обменные процессы сопровождается снижением содержания АТФ (Ач и др., 1953; Лисовская, Ливанова, 1960).

В случае кислородного голодания, очевидно, предпочтительнее метиласпартазные и декарбоксилазные превращения глутамата. Последний путь особенно выгоден, так как производит янтарный полуальдегид и ГОМК, обладающие противогипоксическим действием (Alano и др., 1961; Cahn и др., 1961; Осипова и др., 1968; Островская и др., 1969; Высоцкая, Чумина, 1969; Лабори, 1970). По мнению Лабори (1970), противогипоксическое действие этих веществ связано с окислением НАДН (рис. 2). Однако метаболический и экпериментальный анализ позволяет считать их прежде всего мощными поставщиками янтарной кислоты — субстрата, наиболее эффективно окисляющегося при гипоксии (Кондра-

шова и др., 1973). Следовательно глутамат при кислородном голодании является родоначальником других метаболитов, повышающих устойчивость животных к гипоксии. С другой стороны, если степень гипоксии велика, то вступление глутамата в трансаминазные реакции практически невозможно, так как пировиноградная кислота восстанавливается за счет НАДН до лактата, а оксалоацетат вплоть до сукцината, что обеспечивает снижение щавелевоуксусного торможения СДГ и дополнительное воспроизводство янтарной кислоты (Кондрашова, 1969, 1971; Маевский, 1971; Глотов, 1972; Кондрашова и др., 1973). При этом вполне возможно окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты, так как степень окисленности НАДФ (кофермента ГДГ) при недостатке кислорода увеличивается (Michal и др., 1959; Schäfer и др., 1967), вероятно, из-за того, что в митохондриях в условиях гипоксии имеет место энергетический дефицит и энергозависимая трансдегидрогеназа, несмотря на высокую восстановленность НАД, не в состоянии поддерживать высокий уровень восстановленности НАДФ.

К сказанному следует добавить, что при гипоксическом накоплении α-кетоглутарата и аммиака с одновременным повреждением митохондриальной мембраны появляется возможность для использования глутаматдегидрогеназой в отличие от интактных митохондрий не только НАДФ, но и НАД. В подобной ситуации нельзя исключить течение восстановительного аминирования α-кетоглутарата без затраты энергии. При этом α-кетоглутарат может выполнять роль акцептора аммиака и водорода с НАДН, претерпевая согласно Krebs, Cohen (1939) следующую дисмутацию:

$$\alpha\text{-кетоглутарат} + \text{НАДН} + NH_4^+ \rightleftarrows \text{глутамат} + \text{НАД}^+$$

$$\alpha\text{-кетоглутарат} + \text{НАД}^+ \rightleftarrows \text{сукцинат} + CO_2 + \text{НАДН}$$

$$2\,\alpha\text{-кетоглутарат} + NH_4^+ \rightleftarrows \text{глутамат} + \text{сукцинат} + CO_2$$

Такая анаэробная дисмутация будет происходить в поврежденных митохондриях в анаэробных участках тканей и клеток, где ГДГ работает с НАДН, выполняя роль поставщика глутамата, сукцината и CO_2. Эти продукты

могут использоваться в других участках ткани, где имеются полуанаэробные условия: CO_2 пойдет на гипоксическое карбоксилирование пирувата до оксалоацетата, с последующим обращением цикла Кребса до янтарной кислоты (Кондрашова, 1971). Наработанный сукцинат в условиях гипоксии является практически единственным субстратом, окисляющимся успешно (Кондрашова и др., 1973; Ахмеров, 1973) благодаря сохранению флавинов в окисленном состоянии (Scholz и др., 1969). Наконец, глутамат в отсеке, где ГДГ работает с НАДФ$^+$, будет подвергаться окислительному дезаминированию до α-кетоглутарата с восстановлением внутримитохондриального НАДФ и замещать тем самым энергозависимую трансдегидрогеназу. Образующийся здесь α-кетоглутарат может вновь вступить в анаэробную дисмутацию в другом отсеке и т. д.

Вышеизложенное дает основание отвести большую роль превращениям глутаминовой кислоты в регуляции состояния энергетического обмена митохондрий, поскольку глутамат может служить источником энергетически наиболее эффективного субстрата — янтарной кислоты, запускать окислительное и субстратное фосфорилирование, особенно необходимое для реакции глюконеогенеза, замещать эндэргоническую трансдегидрогеназу, а с другой стороны, использовать энергетические и восстановительные эквиваленты в эндэргонических биосинтезах.

В связи с рассмотрением превращения глутамата в митохондриях следует подчеркнуть, что хотя внутримитохондриальный фонд глутаминовой кислоты превышает количество всех субстратов цикла Кребса (Bellamy, 1962), он не является неизменным и существенное значение имеет поступление глутамата извне. В интактных митохондриях транспорт глутамата является «узким местом», определяющим, быть или не быть внутримитохондриальным превращениям глутамата (Egger, Rapoport, 1963). Благодаря работам Meyer и др. (1972) стало известно, что транспорт глутамата через внутреннюю мембрану митохондрий осуществляется с использованием электрохимического мембранного потенциала ионов водорода в обмен на OH^- или вместе с H^+ при помощи специфического протеолипида (Julliard, Gautheron, 1973). Очевидно, в случае глубокой деэнер-

гизации митохондрий, когда резко уменьшается электрохимический потенциал ионов водорода на внутренней мембране, но последняя еще сохранена, может наблюдаться резкое, 15—20-кратное снижение уровня внутримитохондриального глутамата (Деркачев, 1974, цит. по Кондрашовой, 1974), хотя среднее содержание глутаминовой кислоты в ткани остается неизменным. Тем более вероятно уменьшение поступления глутамата в митохондрии, когда имеет место в условиях стрессового и гипоксического энергетического дефицита снижение содержания глутаминовой кислоты в тканях, как это было показано для сердца (Никифоров, 1968) при введении животным хлористого натрия, а также после 2-часовой гипоксии. Безусловно, именно в таких ситуациях показано дополнительное введение в организм глутаминовой кислоты, поскольку это может обеспечить нормализацию детоксикационных и биосинтетических реакций азотистого обмена и более адекватную перестройку энергетического аппарата, универсально обеспечивающего мобилизационные реакции всех тканей, органов и организма в целом.

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Широкое применение глутаминовой кислоты в пищевой промышленности и медицине, безусловно, связано прежде всего с ее участием в обменных реакциях организма. Каковы бы ни были конкретные механизмы действия глутаминовой кислоты на обменные процессы, пусковым моментом их, очевидно, может служить изменение уровня глутаминовой кислоты в тканях, который, в свою очередь, определяется соотношением поступления или синтеза и выведения или расщепления этой аминокислоты. Для более полного понимания механизмов действия глутаминовой кислоты на обмен веществ определенный интерес представляет изучение ее всасывания и выведения, что позволяет оценить, какая часть введенной глутаминовой кислоты подвергается обменным превращениям, а какая — выводится из организма в неизменном виде.

В исследованиях Никифорова (1967) установлено, что после перорального или подкожного введения нейтрализованной глутаминовой кислоты крысам (в дозе 1 мг на 1 г веса) она довольно быстро исчезает из места введения и поступает в кровь. Большая часть глутаминовой кислоты всасывается в течение первого часа после введения (78% при пероральном и 93% при подкожном введении). Спустя 3 часа после инъекции глутаминовая кислота всасывается практически полностью при подкожном и на 93% при пероральном введении. Подобные скорости всасывания глутаминовой кислоты при пероральном введении обнаружены также другими авторами (Spencer, Samiy, 1961; Гродзенский, Замычкина, 1963).

Особенно быстро исчезает из крови глутаминовая кислота, введенная внутривенно. По данным Egan, Black (1968), уже через 4—6 минут после внутривенного введения С-14-глутаминовой кислоты лактирующим коровам ее концентрация в крови снижается в 2 раза, а через 30 минут в плазме остается около 10%

введенного количества глутаминовой кислоты. Авторы отмечают, что снижение содержания глутаминовой кислоты в плазме после инъекции в яремную вену шло более медленно, чем в том случае, когда вливание проводилось в воротную вену. Это указывает на важную роль печени в метаболизме глутаминовой кислоты.

Быстрая нормализация уровня глутаминовой кислоты после введения лишь в малой степени связана с выведением ее с мочой. По данным Никифорова (1967), количество глутаминовой кислоты в моче через 3—4 часа после введения (в дозе 1 мг на 1 г веса животного) возрастает в 30—100 раз, но это составляет лишь 4,2—7,0% введенной дозы. Другие же аминокислоты в случае их введения выводятся из организма с мочой в неизменном виде в количестве 25—30%, а треонин, валин, изолейцин — 50—65% от введенной дозы (Heidin, Schultze, 1961).

Следовательно, основное количество введенной глутаминовой кислоты быстро проникает в ткани, включаясь в процессы межуточного обмена. Установлена способность глутаминовой кислоты легко проникать через гистогематические барьеры, клеточные оболочки и мембраны субклеточных образований (Azzi и др., 1967). Особенностью обмена введенной глутаминовой кислоты является исключительно быстрая инкорпорация в клетки, превышающая активность, например, гликокола в 70 раз (Heinz и др., 1965).

Являясь центральным метаболитом азотистого обмена, глутаминовая кислота при введении оказывает выраженное воздействие на эти процессы. Исследования Никифорова (1967) показали, что после введения глутаминовой кислоты не только возрастает содержание ее самой в крови и некоторых тканях, но меняется соотношение других аминокислот. После инъекции глутамата натрия возрастает содержание аланина, глутамина, аспарагина и аспарагиновой кислоты в почках, мозгу, сердечной и скелетных мышцах. Следовательно, наблюдается изменение концентрации в тканях тех аминокислот, промежуточный обмен которых связан с обменом глутаминовой кислоты и реакциями цикла Кребса. Выраженных сдвигов в содержании гистидина, лизина, аргинина, треонина, лейцина и фенилаланина после введения глутаминовой кислоты не обнаружено.

Хорошо известно о способности глутаминовой кислоты обезвреживать аммиак, возникающий в организме в результате распада аминокислот, аминопуринов, адениловых кислот и белков. В 1935 году было установлено, что в организме животных аммиак связывается глутаминовой кислотой с образованием глутамина (Krebs, 1935). Несколько позднее было показано, что глутамин в значительных количествах имеется в различных органах и тканях (Фердман и др., 1942). Так как синтез глутамина ускоряется в присутствии аспарагина, образование которого, в свою очередь, усиливается глутамином, то большое значение в синтезе указанных амидов придавалось процессам переамидирования (Мардашев, Лестровая, 1951). Однако в дальнейшем оказалось, что переамидирование имитировалось наличием в тканях глутаминсинтетазы и аспарагиназы (Лестровая, 1961).

Образование глутамина из глутаминовой кислоты и аммиака представляет собой эндэргонический процесс, идущий с затратой большого количества энергии, доставляемой молекулами АТФ (Ач и др., 1953). Синтез глутамина происходит, вероятно, следующим образом: глутаминовая кислота и АТФ вступают в реакцию, основными продуктами которой являются вещество типа γ-глутамилфосфата и, по-видимому, аденозиндифосфорная кислота; затем в результате взаимодействия γ-глутамилфосфата и аммиака образуется глутамин (Meister и др., 1962).

Синтезированный в тканях глутамин поступает в кровь и переносится ею в печень, где используется для образования мочевины. Значительное количество глутамина разрушается глутаминазой почек до глутаминовой кислоты и аммиака, который связывается с ионами водорода, тем самым давая начало ионам аммония. Последние выводятся с мочой в обмен на ионы натрия, необходимые для поддержания щелочного резерва крови (Goldstein, 1959; Pitts и др., 1963; Ярошевский, 1971).

Взаимные превращения глутаминовой кислоты и глутамина происходят очень быстро. После введения в цистерну мозга глутаминовой кислоты, меченной радиоактивным углеродом C^{14}, уже через 15 секунд метка обнаруживается в глутамине, а через 5 минут C^{14} в глутамине в 5 раз больше, чем в глутаминовой кислоте (Berl и др., 1961).

Обезвреживающее действие глутаминовой кислоты особенно выражено при повышенном содержании аммиака в крови и тканях, например при действии холода (Сакагути, 1965), перегреве (Панисяк, Козлов, 1960), гипоксии (Jaikin, Agrest, 1966), гипероксии (Гершенович, Кричевская, 1952; Кричевская и др., 1959; Броневицкая и др., 1966), экспериментальном диабете (Козлов, 1962), аммиачном отравлении (Солнцев, Костенко, 1968). Вместе с тем детальное изучение обмена глутаминовой кислоты показывает (Готовцева, 1964), что часть ее при дезаминировании образует аммиак, который может неполностью связываться избытком глутаминовой кислоты. Поэтому введение глутаминовой кислоты приводит к увеличению содержания в мозге не только глутамина, но и аммиака.

Вопрос о соотношении образования и связывания аммиака изучался Hird, Morton (1964) на митохондриях печени после внесения в инкубационную среду меченой глутаминовой кислоты. Оказалось, что при увеличении концентрации глутаминовой кислоты снижается образование аммиака вследствие интенсификации реакций переаминирования с одновременным усилением образования аспарагиновой кислоты, которая вместе с аммиаком является предшественником для синтеза мочевины. Такое предположение подтверждают эксперименты Hutchinson, Labbi (1965), показавшие, что длительное введение глутаминовой кислоты крысам стимулирует некоторые ферменты печени из цикла синтеза мочевины, особенно синтетазу карбомоилфосфата.

Доказанная в эксперименте способность глутаминовой кислоты связывать аммиак и стимулировать обмен веществ в печени послужила обоснованием для широкого и успешного применения ее у больных с различными формами печеночной недостаточности. При болезни Боткина комплексное лечение с использованием глутаминовой кислоты улучшало состояние больных, способствовало нормализации гликогенообразовательной, аммиакнейтрализующей мочевиносинтезирующей функций печени (Аминов, 1965, 1967). В ряде случаев получены благоприятные результаты при использовании больших доз глутаминовой кислоты для лечения больных с печеночной комой (Гордон, Корякина, 1960; Мысляева, 1965), а также циррозом печени (Bessmann и

др., 1957). В целях связывания избыточного количества аммиака глутаминовая кислота применяется для снижения азотемии у больных с различными урологическими заболеваниями (Cilento, Guiranna, 1958), а также при бруцеллезе (Губарев и др., 1959).

Аммиаксвязывающее свойство глутаминовой кислоты служит основанием для использования ее вместе с некоторыми лекарственными препаратами, продуктом метаболизма которых является аммиак. Такое антитоксическое действие глутаминовой кислоты особенно хорошо выражено по отношению к изониазиду или фтивазиду (Щербацкая и др., 1966).

Антитоксическое влияние глутаминовой кислоты обнаружено также при отравлении метиловым спиртом (Иванов, Розенберг, 1954), сероуглеродом (Розенберг, Толгская, 1960), окисью углерода (Мищенко, Френкель, 1966), семикарбозидом (Deltredici, 1966), гидразином (Roberts и др., 1955), четыреххлористым углеродом (Гордон, 1968), нефтегазами (Брагинская, Геллер, 1965), хлористым марганцем (Верещагина, 1968), фторидом натрия (Шугаев, 1974).

Повышая концентрацию ряда аминокислот в крови и тканях, глутаминовая кислота обладает способностью стимулировать синтез белков и пептидов. Особенно четко такой эффект выявлен в отношении глутатиона. В опытах с меченой С-14-глутаминовой кислотой установлено (Lajtha и др., 1959), что уже через 2—5 минут после ее введения радиоактивный глутатион появляется в мозге, печени и почках. Включение меченой глутаминовой кислоты в глутатион наблюдается и при ее инкубации с цельными эритроцитами или гемолизатами крови человека (Hochberg и др., 1964). В опытах in vitro недостаток глутамата тормозил синтез глутатиона в крови (Hutchinson и др., 1960). Введение глутаминовой кислоты, особенно вместе с глицином и цистеином, увеличивало концентрацию глутатиона в печени крыс (Wellers, Aschkenasy, 1958).

Имеются данные о роли глутаминовой кислоты и ее амида в синтезе казеина в молочной железе (Egan, Black, 1968). К тому же в молоке кормящих женщин найдено высокое содержание свободной глутаминовой кислоты (Armstrong, Vates, 1963). По-видимому, с этим связана способность глутаминовой кислоты стимулиро-

вать лактацию у кормящих матерей (Вогулкина, Малюкова, 1966).

Обнаружено свойство глутаминовой кислоты увеличивать синтез белка и РНК в печеночной ткани (Feigelson, Feigelson, 1963). На культуре печеночных клеток установлено, что отсутствие глутамина в среде снижает включение предшественников в молекулу белка и РНК клеток, уменьшает активность рибосом (Eliasson и др., 1967). Дикарбоновые аминокислоты и их амиды при введении в белок куриного яйца способствуют развитию эмбрионов и влияют на дифференциацию пола (Жмурин, 1966). По данным Stenzel и др. (1966), в субклеточной системе головного мозга синтез белков сохраняется на уровне 90—95% после замены всего набора аминокислот одной глутаминовой кислотой. Аспарагиновая кислота, пролин, гомоцистеин либо не влияли, либо при высокой концентрации подавляли синтез белка. Близкая к глутаминовой γ-аминомасляная кислота стимулирует включение радиоактивного лейцина в белки мозга (Teweri, Baxter, 1969).

Стимуляция биосинтеза белка глутаминовой кислотой проявляется более четко при нарушении этого процесса. Baranski (1963) наблюдал увеличение включения меченого метионина и фосфора в белковые фракции и нуклеотиды мышей, подвергнутых кислородному голоданию. В нормальных условиях это действие глутаминовой кислоты не проявлялось. При отравлении животных нефтегазами глутаминовая кислота стимулирует синтез мочевины и парных соединений фенола в печени, а также оказывает нормализующее действие на белки крови (Брагинская, Геллер, 1965). После однократной инъекции глутаминовой кислоты наблюдался ряд изменений концентрации белковых фракций крови у мышей (Громова, 1965), а также у крыс в условиях гипоксии (Удинцев, 1960). В среде с недостатком биотина добавление глутаминовой кислоты значительно увеличивало накопление биомассы пекарских дрожжей (Запара, Ноткина, 1967). У больных ожоговой болезнью глутаминовая кислота нормализует концентрацию ряда аминокислот в крови и активирует биосинтез белка (Блинова-Липаткина, 1967). По данным Антифьевой (1962), глутаминовая кислота тормозила включение С-14-глицина в белки печени и почек мышей, пораженных раком, тог-

да как введение глутаминовой кислоты здоровым животным практически не влияло на скорость этого процесса.

Исследования на частично гепатэктомированных животных не выявили стимулирующего влияния глутаминовой кислоты на вес регенерата, синтез белков и нуклеиновых кислот в регенерирующей печени (Высокогорский, 1967; Каминский, 1968). По-видимому, после частичной гепатэктомии настолько мобилизуются защитные силы организма и интенсифицируются обменные процессы в регенерирующей печени, что дефицита глутаминовой кислоты, как и других аминокислот, не наступает, несмотря на ускорение биосинтеза белка. Более того, Vasulescu, Toader (1963) обнаружили повышение содержания глутаминовой кислоты в регенерирующей печени животных. Поэтому дополнительное количество глутаминовой кислоты после частичной гепатэктомии не ускоряет регенерацию печени.

Большинство приведенных фактов позволяет заключить, что глутаминовая кислота и ее амид играют существенную роль в синтезе белка. Это связано, во-первых, со значительным содержанием глутаминовой кислоты в белке. Во-вторых, способность глутаминовой кислоты стимулировать синтез белка обусловлена так называемым «сберегающим» эффектом—предотвращением использования незаменимого азота для синтеза заменимых аминокислот (Кремер, 1965). В-третьих, глутаминовая кислота, легко превращаясь в заменимые аминокислоты, обеспечивает достаточный набор всех аминокислот, необходимых для биосинтеза белка.

Описанное анаболическое действие глутаминовой кислоты и влияние ее на азотистый обмен не исчерпывают всей многогранности воздействия этой аминокислоты на обменные процессы. Среди других видов обмена глутаминовая кислота более тесно связана с процессами метаболизма углеводов. Она относится к числу глюконеопластических аминокислот (Браунштейн, 1949; Лейбсон, 1962; Ross и др., 1967). По данным D'Adamo, Hart (1965), до 60% углерода введенной глутаминовой кислоты обнаруживается в составе гликогена. Радиоактивная глутаминовая кислота, меченная по 2-С-14 и 4-С-14, при перфузии через печень превращается в основном в 3-С-14 и 4-С-14-глюкозу (D'Adamo, Hart, 1965).

Исследования на лактирующих коровах показали (Egan, Black, 1968), что меченая глутаминовая кислота включается в лактозу молока в большем количестве, чем в казеин.

Рядом работ установлено, что введение глутаминовой кислоты животным увеличивает содержание сахара в крови и гликогена в тканях. Этот эффект глутаминовой кислоты более выражен на фоне какого-либо воздействия, нарушающего нормальное течение процессов углеводного обмена. На уровень сахара в крови глутаминовая кислота оказывает адреналиноподобное действие. По данным Gründig и др. (1963), однократное введение глутаминовой кислоты вызывает мобилизацию гликогена печени и увеличение содержания сахара в крови. Гипергликемический эффект глутаминовой кислоты особенно четко проявляется на фоне инсулиновой гипогликемии (Козлов, 1962; Chodera, Mrozikiewicz, 1963). На этом основании глутаминовую кислоту используют для ослабления судорог, осложняющих инсулиновую гипогликемию при лечении шизофрении (Вангенгейм и др., 1962). Глутаминовая кислота обладает свойством не только повышать уровень сахара в крови при гипогликемии, но и оказывать противоположное действие при гипергликемии, вызванной депанкреатизацией животных (Козлов, 1962). Это позволяет рекомендовать глутаминовую кислоту для лечения диабета и диабетической комы.

В острых опытах после введения глутаминовой кислоты отмечено возрастание содержания гликогена в мозге животных (Prasannan и др., 1964), а при длительном введении этой аминокислоты с кормом увеличивается содержание гликогена и в печени крыс (Волков, 1970).

Особенно многогранное действие глутаминовой кислоты на показатели углеводного обмена обнаруживается при гипоксии. В этом случае предварительное введение глутаминовой кислоты препятствует накоплению в крови молочной и пировиноградной кислот, сохраняет на более высоком уровне содержание гликогена в печени и мышцах (Генкин, Удинцев, 1959; Волков и др., 1959). Под влиянием глутаминовой кислоты при гипоксии наблюдается также нормализация содержания АТФ в тканях (Генкин, Удинцев, 1959; Захарова, 1962).

Механизм воздействия глутаминовой кислоты на показатели углеводного обмена не может считаться полностью выясненным. Несомненно, что углеродистый скелет глутаминовой кислоты через метаболиты энергетического обмена α-кетоглутаровую, щавелевоуксусную, пировиноградную кислоты легко может привести к образованию углеводов. Это доказано и прямыми опытами с радиоактивной глутаминовой кислотой (Ross и др., 1967).

Исследованиями последних лет установлено, что при сдвиге обменных процессов в сторону глюконеогенеза имеет место выраженное индуцирование аминотрансфераз (Оцука, 1965). Катунума и др. (1968) считают, что активация процессов глюконеогенеза кортикостероидами в значительной мере реализуется через увеличение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз. Идя по этому пути, можно полагать, что и глутаминовая кислота может стимулировать процессы новообразования углеводов через аминотрансферазную реакцию.

Глутаминовая кислота не только сама включается в углеводные ресурсы тканей, но значительно стимулирует окисление углеводов и их метаболитов (Ruscak и др., 1964). Имеются данные (Bacques, Worbe, 1964), показывающие, что глутаминовая кислота ускоряет всасывание глюкозы из двенадцатиперстной кишки и поэтому увеличивает гипергликемию, вызванную введением глюкозы в кишечник.

Тесная связь обмена глутаминовой кислоты с процессами цикла трикарбоновых кислот обеспечивает ей активное участие в реакциях липидного обмена. Обстоятельное изучение этого вопроса (Madsen и др., 1964) показало, что в срезах эпидидимуса и лактирующей молочной железы крысы меченый 2-С-14 или 5-С-14-глутамат включается в состав жирных кислот. Авторы считают, что обратные реакции цикла Кребса приводят к образованию жирных кислот через α-кетоглутарат, изоцитрат, цисаконитат и цитрат. Эти выводы подтверждаются также исследованиями Leveille, Hanson (1966). В опытах на лактирующих коровах Egan, Black (1968) показали, что меченая С-14-глутаминовая кислота включается в жирные кислоты, хотя и в меньшей степени, чем в лактозу и казеин.

В рубце овец меченая 1-С-14-глутаминовая кис-

лота в значительной мере превращается в жирные кислоты с короткой цепью (Portugal, Sutherland, 1966). При этом превращение глутаминовой кислоты в микроорганизмах рубца протекает очень интенсивно. Период ее полураспада, по данным авторов, составляет всего 72 секунды.

Показанная в приведенных работах принципиальная возможность превращения глутаминовой кислоты в липиды реализуется различно в зависимости от общей направленности метаболизма, особенно от состояния углеводного обмена. В обзоре Мережинского (1967) подчеркивается, что при отсутствии глюкозы только 6% окисляющейся в цикле Кребса глутаминовой кислоты используется для образования ацетилкоэнзима А и жирных кислот. В присутствии глюкозы количество глутаминовой кислоты, утилизируемой в процессе липогенеза, повышается и составляет уже 17%. При наличии в тканях глюкозы и инсулина эта величина достигает 35%. Наиболее активное образование жирных кислот из глутаминовой кислоты происходит у предварительно голодавших животных и возобновивших затем прием пищи. В таком случае в жирные кислоты превращается 60% глутаминовой кислоты, поступающей в цикл Кребса.

При определенных условиях введение глутаминовой кислоты может стимулировать окисление липидов, устранять нарушения жирового обмена. Согласно исследованиям Alexander и др. (1967) глутаминовая кислота наряду с метионином оказалась способной предупреждать жировое перерождение печени, вызванное введением четыреххлористого углерода. Это позволяет признать за глутаминовой кислотой липотропное действие. Участие глутаминовой кислоты в окислении липидов доказывается ее способностью снижать содержание ацетоновых тел в крови у депанкреатизированных животных (Козлов, 1962).

В последние годы появляются данные о влиянии глутаминовой кислоты на холестериновый обмен. Такой эффект глутаминовой кислоты можно предполагать на основании сообщения Голикова (1967) о способности витамина B_6 задерживать избыточное накопление холестерина у кроликов, а также с учетом гипохолестеринемического действия аспарагиновой (Накамура, 1965), лимонной (Кайдин, 1968) и яблочной (Кайдин, 1968а)

кислот. Для глутаминовой кислоты гипохолестеринемическое действие обнаружено в хроническом эксперименте (Волков, 1970) и подтверждено в наблюдениях на людях (Bazzano и др., 1970). Получены первые данные об эффективности глутаминовой кислоты при экспериментальном атеросклерозе (Ревнивых и др., 1969).

Механизм воздействия глутаминовой кислоты на липидный обмен, по-видимому, многогранен. Здесь и тесная связь с циклом трикарбоновых кислот и участие в транспорте липидов. В пользу последнего говорят исследования Hamilton, Piligram (1960), показавших, что у больных атеросклерозом примерно вдвое снижается содержание связанной с липидами глутаминовой кислоты по сравнению со здоровыми лицами.

Среди других видов обменных процессов, для которых доказано участие глутаминовой кислоты, следует остановиться на минеральном обмене, в особенности на обмене калия и натрия. Глутаминовой кислоте приписывают роль регулятора обмена калия и связанного с ним метаболизма натрия. Для некоторых тканей, особенно для нервной, способность поддерживать ионную асимметрию требует присутствия в среде не только кислорода и глюкозы, но и глутаминовой кислоты.

Впервые связь глутаминовой кислоты с обменом калия была установлена Кребсом с сотрудниками (Krebs, Eggleston, 1949; Stern и др., 1949). Они показали, что срезы мозга отдают калий во внешнюю среду. Добавление глюкозы и глутаминовой кислоты предотвращало эту потерю. Далее эти авторы провели ряд исследований с целью выяснения роли глутаминовой кислоты в накоплении ионов калия. Было показано, что срезы коры мозга морской свинки и кролика и сетчатка бычьих глаз при инкубации в аэробных условиях теряют ионы калия путем их диффузии в среду. Чтобы предотвратить эту потерю, надо добавить в среду глюкозу и глутамат. Ни глюкоза, ни глутамат, добавленные в отдельности, не предотвращают потерю калия. Кроме глутаминовой кислоты способностью поддерживать содержание калия в тканях обладает аспарагиновая кислота, но есть основания считать, что ее действие на калиевый обмен проявляется через глутаминовую кислоту.

Тот факт, что глутамин, в противоположность глутамату, не активирует накопление ионов калия, застав-

ляет предположить, что γ-карбоксильная группа глутаминовой кислоты используется для перемещения калия в клетку. Так как перемещение глутаминовой кислоты и калия происходит параллельно и приблизительно эквивалентно, Кребс с сотрудниками пришли к заключению, что ион калия является катионным эквивалентом к аниону глутаминовой кислоты. Это положение подтверждается и в более поздних работах (Ames и др., 1967; Pull и др., 1970). Участие глутаминовой кислоты в обмене калия доказано теперь не только для нервной, но и для некоторых других тканей (Krebs и др., 1951).

Относительно связи глутаминовой кислоты с обменом натрия данные немногочисленны. Bradford, Ilwain (1966) установили, что при локальном введении небольших количеств глутаминовой кислоты в срезы коры мозга морских свинок в несколько раз повышается проницаемость клеточной мембраны для натрия, что сопровождается возрастанием активности Na^+-, K^+-зависимой АТФ-азы.

Подробное изучение воздействия глутаминовой кислоты и ее солей на распределение калия и натрия в крови и в тканях проведено Ждахиной (1969) в опытах на крысах. Из исследованных солей наибольшее влияние на содержание натрия и калия в тканях оказывает глутамат натрия. Пероральное введение этой соли (1 мг на 1 г веса) приводит к увеличению содержания натрия в скелетных мышцах, сердце, почках и калия в сердце, печени и почках при одновременном снижении его уровня в плазме. Глутамат кальция повышает содержание натрия в печени и увеличивает концентрацию калия в сердце и почках.

В условиях гипоксии, когда резко нарушается электролитный обмен в организме, нормализующее влияние на обмен катионов оказывает глутамат магния и натрия. Изучение механизма данного явления позволило установить, что влияние на обмен калия и натрия в организме оказывает не только анион глутаминовой кислоты, но и вводимые с ней катионы.

Рассмотрение материалов по влиянию глутаминовой кислоты на различные стороны обмена веществ позволяет заключить, что она относится к числу чрезвычайно реакционноспособных соединений. Легко и быстро проникая через тканевые барьеры, она с большой ско-

ростью подвергается окислению и превращению в различные метаболиты. Как непосредственный участник многих обменных процессов глутаминовая кислота проявляет выраженное, зачастую стимулирующее влияние на различные стороны обмена веществ. Введенная извне глутаминовая кислота оказывает воздействие на аминокислотный и белковый обмен, на обмен углеводов и жиров, на распределение калия и натрия в организме.

Обращает на себя внимание, что эффект воздействия глутаминовой кислоты более выражен при измененном состоянии организма, когда, по-видимому, наблюдается дефицит самой глутаминовой кислоты или связанных с ней метаболитов.

Отмеченное многостороннее действие может быть обусловлено не только непосредственным участием глутаминовой кислоты в разветвленных обменных процессах, но также через изменение интенсивности энергетического обмена и через центральные регуляторные механизмы.

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН МИТОХОНДРИЙ

Фармакологическое использование препаратов глутаминовой кислоты связано с широким кругом различных видов патологии. Как было описано в предыдущей главе, наиболее распространено применение глутаминовой кислоты для лечения нервно-психических и печеночных заболеваний, а также для снижения токсичности лекарственных препаратов, которые увеличивают содержание в тканях свободного аммиака.

В последние годы глутаминовая кислота успешно применяется для борьбы с кислородной недостаточностью при сердечно-сосудистых заболеваниях (Русских, 1956; Nitschkoff, Schubert, 1956; Горбунова и др., 1960; Вегулкина, 1965, 1966), пневмосклерозе и пневмониях (Замотаев, 1966; Вогулкина, 1965; Демченко, 1970), недостаточности мозгового кровообращения (Бенедикт, Дашковская, 1955; Генкин и др., 1957; Майорова, Яковлева, 1957; Смолина, Согрина, 1958) и как профилактическое средство асфиксии плода при патологических родах (Горлова, 1960; Галеева, Согрина, 1960; Адинцова, 1962; Жорданиа, 1965). Кроме того показано, что введенный глутамат повышает работоспособность и улучшает биохимические показатели при интенсивной мышечной работе и утомлении (Генкин, Удинцев, 1958; Чазова, 1966; Скрябин и др., 1969).

Понимание механизма действия введенного в организм глутамата долгое время практически ограничивалось представлениями о детоксикационном связывании аммиака в глутаминсинтетазной реакции. Экспериментальные данные, полученные Удинцевым (1960), Гефтер и др. (1962), дали право думать о более широком диапазоне влияния введенного глутамата.

В исследованиях, выполненных на крысах, подвергавшихся действию гипоксической гипоксии, было установлено, что введение глутамата стимулирует дыхание животных (Генкин, Удинцев, 1958, 1959; Удинцев, 1960),

улучшает дыхательную функцию крови (Волков, 1963), увеличивает напряжение кислорода в тканях крыс (Валов, 1968, 1970; Сапожков, 1968). Наряду с этим введенный глутамат в условиях кислородного голодания предотвращает уменьшение содержания гликогена и богатых энергией соединений в печени, мышцах, головном мозге и сердце крыс (Удинцев, 1960; Гефтер и др., 1966) и вызывает снижение уровня недоокисленных продуктов и молочной кислоты в крови и скелетных мышцах (Удинцев, 1960; Генкин и др., 1966). Одновременно происходят существенные сдвиги в распределении ионов натрия и калия в организме подопытных животных (Генкин и др., 1966; Ждахина, 1964, 1969). Изучение действия глутамата на функцию щитовидной железы (Волков, 1963—1968), стероидогенез (Удинцев, 1965, 1969) и обмен катехоламинов (Верещагина, 1966, 1968), а также сопоставление реакций окислительного фосфорилирования с изменением гормонального фона организма при введении глутамата (Глотов, 1967) позволили сделать заключение о том, что действие глутамата на обменные процессы в значительной мере обусловлено стимуляцией нейроэндокринного аппарата в условиях стресса и имеет неспецифический характер (Глотов, 1967; Удинцев, 1968).

Подобная феноменология не могла найти объяснения в рамках глутаминсинтетазной реакции, неспецифического участия глутамата в биосинтезе белка (Высокогорский, 1968), нуклеиновых кислот (Каминский, 1968), влияния на обмен других аминокислот (Никифоров, 1968) или предположения об АКТГ-подобном действии глутамата на эндокринную систему (Удинцев, 1969).

Существенно, что влияние глутамата проявлялось главным образом на фоне измененного функционального состояния организма и почти не обнаруживалось на интактных животных (Генкин, Удинцев, 1958; Генкин, Глотов, 1967; Волков, Глотов, 1968; Удинцев, 1968). Действие введенного глутамата в большинстве цитируемых работ можно было охарактеризовать как нормализующее, или «адаптогенное». Но подобный универсализм и высокая физиологическая эффективность препарата не сочетались в ряде случаев с малой величиной влияния на исследуемые биохимические показатели и малой долей участия глутамата в соответствующих

реакциях. Следовало вести поиск влияния глутаминовой кислоты на механизм неспецифический, универсальный, состояние которого определяло бы состояние ткани и организма в целом. Безусловно, таким механизмом является энергетический обмен митохондрий. В настоящее время накоплен обширный экспериментальный материал, свидетельствующий о том, что состояние энергетического аппарата митохондрий тесно связано с неспецифической ответной реакцией клеток и организма в целом при действии различных раздражителей (Машанский, 1965; Шабадаш, 1966, 1970; Кондрашова, 1966—1971; Булычев, 1969).

Основанием для изучения влияния глутамата на реакции дыхательной цепи митохондрий послужило хорошо известное участие глутаминовой кислоты в энергетическом обмене (см. гл. 1). Однако теоретические предпосылки, основанные на анализе вероятных путей взаимосвязи превращений глутамата с реакциями энергетического обмена митохондрий, не могли быть реальной основой для оценки и понимания благотворного действия введенного в организм глутамата. Исходя из этого, нами было предпринято исследование и сопоставление влияния глутаминовой кислоты на реакции дыхательной цепи митохондрий in vitro и in vivo в норме и при гипоксии.

Опыты были проведены на беспородных белых крысах обоего пола. Острую гипоксию вызывали подъемом крыс на высоту 8000 метров в барокамере приточно-вытяжного типа на срок от 15 до 120 минут. Хроническая гипоксия достигалась 14-дневным пребыванием крыс на высоте 6500 метров в течение 6—8 часов ежедневно. Глутамат натрия животные получали в виде 10% раствора из расчета 1 мл на 100 г веса[1]. При острой

[1] В этих и других опытах для введения животным использовался глутамат натрия, так как исследованиями Никифорова (1968), Ждахиной (1969), Демченко (1970) было установлено, что именно натриевая соль глуматиновой кислоты лучше всасывается. Напротив, использование свободной глутаминовой кислоты нецелесообразно ввиду ее слабой растворимости и медленного усвоения. Транспорт глутаминовой кислоты в клетку осуществляется переносчиком при участии ионов натрия. При этом в условиях гипоксического ацидоза для транспорта глутамата наиболее благоприятная ситуация, так как ионы натрия и водорода вместе кооперативно активизируют переносчик (Heinz, 1972).

гипоксии глутамат вводили подкожно за 30 минут до помещения крыс в барокамеру. При хронической гипоксии глутамат вводили через зонд в желудок непосредственно перед помещением крыс в барокамеру. В параллельных опытах вместо глутамата животные получали равный объем физиологического раствора.

В качестве объекта исследования мы выбрали митохондрии трех органов: сердца, печени и коркового слоя почек. В некоторых случаях использовали митохондрии сердца голубя. Митохондрии выделяли по методу Хогебума и Шнейдера (1957) в рефрижераторной центрифуге типа ЦЛР-1. Дыхание митохондрий регистрировали полярографически в ячейке объемом 1 мл с открытым вращающимся платиновым электродом на полярографе LP-60. Среда выделения: 0,25 М сахароза, приготовленная на 0,02 М трис-буфере (pH=7,4) с 0,001 М ЭДТА. Среда инкубации: 0,15 М сахарозы; 0,02 М калийфосфатного буфера (pH=7,4); 0,01 М $MgCl_2$; 0,015 М KCl; 0,1 мМ ЭДТА. Белок митохондрий определяли биуретовым методом.

При окислении глутамата выделенными митохондриями обращает на себя внимание то, что неоднократные последовательные, по ходу инкубации одной и той же пробы, добавки равных количеств АДФ вызывают неодинаковые циклы фосфорилирования (табл. 1): постепенно от цикла к циклу возрастают скорости дыхания и уменьшается коэффициент АДФ/О.

Таблица 1

Изменение дыхания и окислительного фосфорилирования при последовательных добавках 150 мкМ АДФ во время окисления митохондриями глутамата

Препарат митохондрий	1-я добавка АДФ			2-я добавка АДФ			3-я добавка АДФ		
	V_3	V_4	АДФ/О	V_3	V_4	АДФ/О	V_3	V_4	АДФ/О
Из сердца голубя	46	9	3,2	59	13	2,78	81	16	1,97
Из печени крысы	23	7	2,8	37	10	1,8	—	—	—

Примечание. V_3 — скорость дыхания при фосфорилировании добавленного АДФ в мкА O_2 в минуту на 1 мг белка митохондрий; V_4 — скорость дыхания после фосфорилирования.

На основании представленных в табл. 1 данных было сделано предположение, что при окислении глутамата имеет место быстрое воспроизводство внутримитохондриального сукцината, который постепенно «монополизирует» дыхательную цепь, и именно этим обусловливается градуальное увеличение скорости дыхания при одновременном уменьшении коэффициента АДФ/О с величины, характерной для НАД-зависимых субстратов, до значения АДФ/О, равного 2, что свидетельствует об окислении флаво-субстратов. Едва ли такое снижение АДФ/О можно объяснить разобщением окислительного фосфорилирования, так как стимулирующее действие динитрофенола при этом полностью сохраняется.

Таблица 2

Влияние малоната на дыхание митохондрий сердца голубя

Добавки в среду инкубации	Скорость дыхания в мкА O_2 в мин. на 1 мг белка
Глутамат (5м М)	13
Глутамат + малонат (2 мМ)	8
Глутамат + малонат + АДФ (200 мкМ)	8
Глутамат + малонат + АДФ + ДНФ (100 мкМ)	8
Глутамат + малонат + АДФ + ДНФ + сукцинат (5мМ)	8
Глутамат + малонат + АДФ + ДНФ + сукцинат + + яблочная кислота (5 мМ)	72

Для проверки предположения о быстром воспроизводстве из окисляющегося глутамата янтарной кислоты и переходе дыхательной цепи на преимущественное окисление эндогенного сукцината, несмотря на присутствие избытка добавленного глутамата, были проведены опыты с конкурентным ингибитором сукцинатдегидрогеназы (СДГ) малоновой кислотой.

Малонат, как видно из табл. 2, приводит к утрате ответа митохондрий на последующие добавки АДФ, ДНФ, янтарной кислоты, и только яблочная кислота, запускающая постсукцинатную часть цикла Кребса и воспроизводящая оксалоацетат, необходимый для трансаминирования глутамата и, следовательно, его окисления, приводит к появлению дыхательной активности митохондрий. Полученные данные полностью совпадают

с результатами работы Borst и Slater (1960). Таким образом, окисление глутамата действительно тесно связано с воспроизводством и окислением нарабатывающейся внутри митохондрий ЯК, поскольку при торможении СДГ глутамат не окисляется. Отсюда можно заключить, что нарастание скорости дыхания и фосфорилирования, показанное в табл. 1, в значительной мере может быть объяснено образованием из глутамата ЯК.

При подкожном введении глутамата натрия интактным и гипоксическим животным нам удалось обнаружить выраженную тенденцию к активации дыхания митохондрий печени через 60—90 минут после введения препарата (табл. 3).

После 60-минутной гипоксии, которая, как видно из табл. 3, и без того существенно повышает дыхание митохондрий печени, активирующее действие глутамата проявляется меньше (сравнение IV и III групп животных), чем на митохондриях животных, находившихся при обычном барометрическом давлении (сравнение II и I групп). На митохондриях сердца после инъекции глутамата интактным животным через 45 минут наблюдается заметное уменьшение дыхательной активности, сменяющееся небольшой стимуляцией (табл. 4).

В связи с недостаточной четкостью изменений показателей дыхания и фосфорилирования митохондрий в табл. 3 и 4 следует отметить, что величина стимулирующего действия как введенного глутамата, так и острой гипоксии в значительной мере зависит от исходного уровня дыхательной активности, что наиболее четко выявилось при сравнении отдельных пар опытов.

Скорость дыхания при фосфорилировании добавленного АДФ, мкА O_2 в мин. на 1 мг белка митохондрий

Контроль	После острой гипоксии	После введения животным глутамата
15	35	27
23	34	33
28	40	29
34	42	30

Таблица 3

Влияние введенного в организм глутамата и острой гипоксии на дыхание митохондрий печени крыс

Группы животных	Статистические показатели	$V_{4до}$	V_3	V_4	СД	ДК	АДФ/О	$V_ф$
I Контроль (10)	M ± m	9 1	23 2	13 1	2,45 0,09	1,75 0,07	2,71 0,18	61 4
II Введение глутамата интактным животным (6)	M ± m Сравнение с I группой P <	9 1 0	27 2 +17%	14 1 + 8%	2,95 0,20 +20% 0,05	2,03 0,29 +16%	2,89 0,22 +7%	79 4,6 +30% 0,05
III Острая гипоксия в течение 60 минут (12)	M ± m Сравнение с I группой P <	10 1 +11%	33 2 +44% 0,01	15 1 +15%	3,29 0,22 +34% 0,01	2,21 0,12 +26% 0,01	2,70 0,15 0	90 5 +48% 0,001
IV Острая гипоксия и введение глутамата (12)	M ± m Сравнение с III группой	11 1 +10%	37 3 +12%	15 1 0	3,47 0,18 +6%	2,48 0,09 +12%	2,84 0,14 +5%	104 7 +15%

Примечание. $V_{4до}$ — скорость дыхания до добавления АДФ в мкА O_2 в мин. на 1 мг белка митохондрий. V_3 — скорость дыхания при фосфорилировании добавленного АДФ. V_4 — скорость дыхания после фосфорилирования. 3 и 4 — метаболические состояния по Chance и Williams (1955). СД — стимулирующее действие АДФ или дыхательный контроль по Lardy, Wellman (1952). ДК — дыхательный контроль по Chance, Williams (1955). $V_ф$ — скорость фосфорилирования в мкМ АДФ в мин. на 1 мг белка митохондрий. В скобках указано число животных. Р — приведено только при достоверных различиях.

Таблица 4

Влияние введенного в организм глутамата на дыхание митохондрий сердца крыс (субстрат глутамат)

Группы животных	Статистические показатели	$V_{4до}$	V_3	V_4	СД	ДК	АДФ/О	$V_ф$
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1,67	2,19	173

дрий. V_3 — скорос... АДФ. V_4 — скорость дыхания после фосфорилирования. 3 и 4 — метаболические состояния по Chance и Williams (1955). СД — стимулирующее действие АДФ или дыхательный контроль по Lardy, Wellman (1952). ДК — дыхательный контроль по Chance, Williams (1955). $V_ф$ — скорость фосфорилирования в мкМ АДФ в мин. на 1 мг белка митохондрий. В скобках указано число животных. Р — приведено только при достоверных различиях.

Таблица 4

Влияние введенного в организм глутамата на дыхание митохондрий сердца крыс (субстрат глутамат)

Группы животных	Статистические показатели	$V_{4до}$	V_3	V_4	СД	ДК	АДФ/О	$V_ф$
I Контроль (20)	M ± m	25 2	80 4	49 2	3,25 0,11	1,67 0,04	2,19 0,08	173 8
II Через 45 минут после введения глутамата (7)	M ± m Сравнение с I группой P <	24 1 —4%	71 4 —11%	42 2 —14% 0,05	3,02 0,05 —7%	1,71 0,12 +3%	1,96 0,10 —10%	140 14 —19% 0,05
III Через час после введения глутамата (6)	M ± m Сравнение с I группой	26 2 +4%	92 5 +15%	53 4 +8%	3,54 0,27 +9%	1,76 0,09 +6%	2,20 0,13 0	201 14 +14%
IV Через 1,5 часа после введения глутамата (6)	M ± m Сравнение с I группой	27 1 +8%	80 5 0	46 3 —5%	3,02 0,25 —7%	1,76 0,08 +6%	2,17 0,07 —1%	176 14 +2%

Примечание. Обозначения и единицы измерения — как в табл. 3.

Следовательно, активация дыхания после введения глутамата, или после острой гипоксии, тем заметнее, чем ниже скорость дыхания в контроле. Разница в величине стимуляции дыхания митохондрий не может быть объяснена неодинаковой мощностью путей вступления глутамата в цикл Кребса и в значительной мере, вероятно, обусловлена изменением активности СДГ. Так, еще в 1962 году Чансом и Хаджихарой (Chance, Hagihara) было показано, что добавленный к митохондриям сердца голубя глутамат особенно резко активирует СДГ в условиях выраженного щавелевоуксусного торможения. Нам неоднократно удавалось воспроизвести этот эффект на митохондриях сердца голубя, которые доводились до низкоэнергетического состояния с выраженным щавелевоуксусным торможением СДГ путем повреждения кристаллами льда при выделении или в результате старения. Подобный эффект можно было наблюдать и на долго хранившихся митохондриях печени крыс (табл. 5).

Таблица 5

Окисление сукцината постаревшими митохондриями сердца голубя с глутаматом и без него

Номер пробы	$V_{4до}$		V_3		СД	
	Без глутамата	С глутаматом	Без глутамата	С глутаматом	Без глутамата	С глутаматом
1	32	24	12	109	0,38	4,54
2	33	20	14	93	0,42	4,65

Примечание. Обозначения — как в табл. 3.

В описанных условиях при окислении сукцината переход в 3-е состояние вызывает резкое окисление дыхательных переносчиков и быстрое накопление внутри митохондрий ЩУК, тормозящей СДГ. Поэтому вместо обычного стимулирующего действия АДФ наблюдается торможение дыхания. Но добавление в среду инкубации 1 мМ глутамата тут же нормализует ответ дыхательной цепи на АДФ. Очевидно, это связано с вовлечением ЩУК в реакцию переаминирования с глутаматом. Следова-

тельно, стимулирующее действие добавки глутамата при окислении выделенными митохондриями сукцината и сукцинатвоспроизводящих субстратов является тестом на наличие щавелевоуксусного торможения СДГ (Кондрашова, 1971). Активирующее действие глутамата, вероятно, заметнее в тех случаях, когда СДГ в большей степени заторможена оксалоацетатом. И наоборот, при достаточной энергизации митохондрий, когда уровень ЩУК мал, вступление глутамата в окислительное превращение приводит к уборке ЩУК и, следовательно, к торможению цикла Кребса и общей дыхательной активности, как это было обнаружено на митохондриях сердца крыс через 45 минут после введения глутамата.

Сравнение стимулирующего действия введенного в организм глутамата на дыхание интактных и гипоксических митохондрий (табл. 3, 5) позволяет предположить наличие щавелевоуксусного торможения СДГ в митохондриях печени практически интактных животных, поскольку введенный глутамат в большей степени стимулирует менее активные митохондрии контрольных животных. Напротив, после острой гипоксии степень этого торможения меньше, несмотря на гипоксический энергетический дефицит, так как кислородное голодание вызывает увеличение восстановленности дыхательных переносчиков, и в особенности пиридиннуклеотидов (Scholz и др., 1969), а следовательно, ЩУК восстанавливается. Все это создает условия для восстановительного обращения цикла Кребса вплоть до ЯК (Кондрашова, 1968—1971). Таким образом, при острой гипоксии наряду с уменьшением щавелевоуксусного торможения СДГ можно было ожидать усиление воспроизводства ЯК. Для проверки высказанного предположения была поставлена специальная серия опытов с 60-минутной гипоксией, где добавкой глутамата к митохондриям тестировали степень щавелевоуксусного торможения в норме и после острой гипоксии (табл. 6). Из полученных данных видно, что добавка глутамата in vitro в большей степени активирует дыхание интактных митохондрий и практически не влияет на митохондрии гипоксических животных при окислении сукцината. Причем, добавление в инкубационную среду глутамата уменьшает различие между интактными и гипоксическими митохондриями (Маевский, 1971).

Таблица 6

Влияние добавленного в ячейку глутамата на дыхание митохондрий печени контрольных животных и перенесших 60-минутную гипоксию

Группы животных	Статистические показатели	$V_{4\text{до}}$	V_3	V_4	СД	ДК	АДФ/0	$V_{\text{ф}}$
I Контроль (7) субстрат 3 мМ сукцината	M	12	34	15	2,80	2,21	2,43	83
	± m	1	4	1	0,22	0,13	0,11	8
II Гипоксия (8) субстрат 3 мМ сукцината	M	14	49	19	3,49	2,34	2,16	105
	± m	1	4	2	0,21	0,14	0,05	7
	Сравнение с I группой	+15%	+43%	+26%	+25%	+15%	—11%	+27%
	P <		0,02	0,05	0,05		0,05	0,05
III Контроль (7) субстрат сукцинат +1 мМ глутамата	M	11	40	18	3,42	2,23	2,43	93
	± m	1	7	2	0,20	0,14	0,14	10
	Сравнение с I группой	—8%	+18%	+20%	+22%	+1%	0	+12%
	P <				0,01			
IV Гипоксия (8) субстрат сукцинат +1 мМ глутамата	M	14	50	20	3,55	2,55	2,10	104
	± m	1	4	1	0,23	0,17	0,09	6
	Сравнение со II группой	0	+2%	+5%	+1%	+9%	—3%	0
	Сравнение с III группой	+27%	+25%	+11%	+4%	+14%	—14%	+12%
	P <	0,05						

Примечание. Обозначения — как в табл. 3.

О возможности накопления в митохондриях ЯК при кислородном голодании свидетельствуют прямые опыты по определению сукцината (энзиматическое определение на дифференциальном спектрофотометре типа «Чанс») в митохондриях, хранившихся 25 минут в аэробных или анаэробных условиях. При аэрации митохондриальной суспензии в пробе митохондрий печени крысы эндогенная ЯК не определялась, а в митохондриях печени голубя обнаруживалось до 40 мкМ сукцината на пробу. При ограничении доступа кислорода уровень эндогенной ЯК достигал в митохондриях печени крысы 50 мкМ, а в митохондриях печени голубя 250 мкМ (Маевский, 1971); аналогичные данные были получены Olson, Von Korff (1967) на митохондриях сердца кролика. Сопоставление этих данных с результатами опытов, представленными в табл. 3, 4, 6, дает право для заключения о снятии в процессе острой гипоксии щавелевоуксусного торможения СДГ с одновременным восстановительным ресинтезом сукцината путем обращения цикла Кребса, а также о возможности участия введенного в организм глутамата в устранении ЩУК, очевидно, путем переаминирования ее в аспартат.

В связи с уменьшением содержания ЩУК при острой гипоксии следует упомянуть о появлении в одной из серий опытов с хронической гипоксией выраженного щавелевоуксусного торможения СДГ в митохондриях сердца крыс. Эти данные приведены в табл. 7. Было об-

Таблица 7

Изменение стимулирующего действия АДФ на митохондриях сердца крыс при введении в среду инкубации глутамата

Статистические показатели	Субстрат сукцинат		Субстрат сукцинат + глутамат	
	Контроль	После хронической гипоксии	Контроль	После хронической гипоксии
n	7	7	7	7
M	1,80	0,62	3,36	3,14
± m	0,14	0,04	0,42	0,34
Сравнение с контролем		—66%		—7%
P <		0,001		

наружено, что добавка АДФ резко тормозила дыхание при окислении сукцината митохондриями сердца животных, перенесших 14-дневную гипоксическую гипоксию, однако стоило добавить в среду инкубации глутамат, как восстанавливалась обычная реакция митохондрий на АДФ.

Исходя из этих данных, мы предположили, что при хронической гипоксии адаптационная активация экстрацеллюлярных механизмов доставки кислорода обеспечивает довольно высокую окисленность дыхательных переносчиков в митохондриях сердца. В таких условиях гипоксическая гиперфункция миокарда, сопровождающаяся энергетическим дефицитом, естественно, приводит к появлению жесткого щавелевоуксусного торможения СДГ. В отличие от хронической гипоксии при острой гипоксии, как говорилось выше, несмотря на энергетический дефицит, высокая восстановленность дыхательных переносчиков способствует уменьшению содержания ЩУК путем ее восстановления.

Под влиянием введенного в организм глутамата, как уже отмечалось, далеко не всегда наблюдалась активация дыхания митохондрий. Так, на митохондриях сердца через 45 минут после инъекции глутамата интактным животным (II группа в табл. 4) обнаруживалось снижение скорости дыхания и фосфорилирования. Подобные изменения можно было отметить через 1,5 часа после введения препарата на митохондриях коркового слоя почек (табл. 8).

При этом введенный в организм глутамат, подобно тому как это наблюдалось на митохондриях печени, сильнее изменяет дыхание, в данном случае тормозит, когда более высок исходный уровень дыхания.

В опытах in vitro также неоднократно наблюдалось тормозящее действие глутамата при окислении сукцината. Глутаматное торможение дыхания особенно четко проявлялось на препаратах митохондрий с хорошо выраженной энергетической регуляцией (Кондрашова, 1971; Маевский, 1970). При этом глутамат снижал и дыхательную и фосфорилирующую активность. В ряде случаев наблюдалось превращение стимулирующего действия глутамата (по ходу одной полярограммы), возникающее при первой добавке АДФ, в тормозящее при последующих добавках АДФ, когда возможен переход

Таблица 8

Влияние введенного в организм глутамата на дыхание митохондрий почек интактных животных (субстрат сукцинат)

Группы животных	Статистические показатели	$V_{4до}$	V_3	V_4	СД	ДК	АДФ/О	$V_ф$
Контроль (6)	M	33	146	105	4,40	1,40	1,60	218
	± m	5	24	14	0,25	0,08	0,17	12
Через 1,5 часа после введения глутамата (6)	M	24	95	70	3,98	1,38	1,07	198
	± m	1	4	4	0,12	0,09	0,23	26
	Сравнение с контролем	—27%	—35%	—33%	—10%	—1%	—29%	—9%
	P<			0,05				

Примечание. Обозначения — как в табл. 3.

митохондрий в течение инкубации в более энергизированное состояние благодаря синтезу АТФ во время первого цикла фосфорилирования. Подобные данные можно было отметить и при аккумуляции митохондриями кальция, когда кратковременная стимуляция транспорта Ca^{2+} сменяется ингибированием (Кондрашова, 1969).

Глутаматное торможение дыхания может быть объяснено срабатыванием как минимум трех механизмов. Известно, что в условиях энергетического благополучия митохондрии имеют малое количество ЩУК и высокую степень восстановленности пиридиннуклеотидов. В такой ситуации глутаматное удаление ЩУК и дополнительное восстановление НАД и НАДФ при окислении глутамата должны резко тормозить митохондриальный цикл Кребса. Кроме того, в настоящее время (Olson, Allgyer, 1972) имеются данные о тормозящем влиянии субстратного фосфорилирования на окисление всех НАД-зависимых субстратов. Поскольку при вступлении глутамата в цикл Кребса активируется субстратное фосфорилирование, постольку нельзя исключить этот путь торможения дыхания. Существенно, что активированное

субстратное фосфорилирование, согласно данным Олсона, может тормозить дыхание в условиях разобщенного окислительного фосфорилирования.

Завершая сопоставление влияния глутамата и острой гипоксии на реакции дыхательной цепи митохондрий, следует отметить, что между эффектами указанных воздействий наблюдается сходство не только в ответах митохондрий печени, но и митохондрий почек и сердца. В последних острая гипоксия вызывает сначала снижение дыхательной и фосфорилирующей активности, затем активацию, сменяющуюся нормализацией измеряемых показателей (табл. 9). Подобная динамика наблюдалась при введении глутамата интактным животным (табл. 4). Однако введение глутамата перед острой гипоксией практически полностью сглаживает гипоксические отклонения параметров дыхательной цепи от уровня контроля (табл. 9).

Разница в конечном эффекте одних и тех же воздействий (глутамата и гипоксии) не может быть объяснена только органной специфичностью, поскольку, как указывалось выше, даже в одной и той же серии опытов, на одних и тех же митохондриях величина и знак ответа могут быть различными в зависимости от исходного энергетического состояния дыхательной цепи. Разная предыстория животных или изолированных митохондриальных препаратов обусловливает неодинаковые метаболические состояния энергетического аппарата. Поэтому оказываются разными последствия глутаминового или гипоксического устранения ЩУК, притока сукцината и активации субстратного фосфорилирования. В низкоэнергетическом состоянии, когда окисление внутримитохондриального сукцината сдерживается щавелевоуксусным торможением СДГ, активация субстратного фосфорилирования, включение трансаминазной реакции или восстановление НАД вызывают снижение содержания ЩУК, а следовательно, однозначно активируют дыхание.

В высокоэнергизированном состоянии, при малом фонде ЩУК и сукцината с высоким уровнем НАДН, эти же механизмы тормозят реакции цикла Кребса.

Итак, острая гипоксия и глутамат вызывают внешне однозначные ответы дыхательной цепи митохондрий, но действуют с разных сторон. Устранение ЩУК и гипок-

4 Заказ 629

Таблица 9

Влияние острой гипоксии и подкожного введения глутамата на дыхание митохондрий сердца крыс (субстрат: глутамат)

Группы животных	Статистические показатели	$V_{4до}$	V_3	V_4	СД	ДК	АДФ/О	$V_ф$
Контроль I (20)	M	25	80	49	3,25	1,67	2,19	173
	± m	2	4	2	0,11	0,04	0,08	8
II 15 минут гипоксии (8)	M	24	69	40	2,96	1,72	2,06	142
	± m	1	4	2	0,17	0,07	0,11	11
	Сравнение с I группой	—4%	—14%	—18%	—9%	+3%	—6%	—18%
	P <			0,01				0,05
III 15 минут гипоксии и введение глутамата (7)	M	25	80	43	3,38	1,88	2,21	177
	± m	2	3	2	0,31	0,13	0,10	12
	Сравнение со II группой	+4%	+16%	+8%	+14%	+8%	+7%	+25%
	P <							0,05
IV 30 минут гипоксии (8)	M	27	90	49	3,39	1,84	2,11	189
	± m	1	5	2	0,28	0,07	0,10	12
	Сравнение с I группой	+8%	+12%	0	+4%	+10%	—4%	+9%
	P <					0,05		

Группы животных	Статистические показатели	$V_{4до}$	V_3	V_4	СД	ДК	АДФ/О	$V_ф$
V 30 минут гипоксии и введение глутамата (7)	M	27	79	48	2,96	1,67	2,11	169
	± m	1	6	3	0,21	0,09	0,10	18
	Сравнение с IV группой	0	—12%	—2%	—13%	—9%	0	—10%
VI 60 минут гипоксии (7)	M	27	83	47	3,11	1,80	2,16	179
	± m	2	3	2	0,18	0,06	0,08	9
	Сравнение с I группой	+8%	+4%	—4%	—4%	+8%	—1%	+4%
VII 60 минут гипоксии и введение глутамата (7)	M	26	81	46	3,18	1,76	2,22	179
	± m	1	3	2	0,20	0,08	0,21	17
	Сравнение с IV группой	—5%	—2%	—2%	+1%	—1%	+1%	0

Примечание. Обозначения — как в табл. 3.

сических условиях совершается путем восстановления, а при действии глутамата — за счет трансаминазной реакции и, возможно, благодаря активации субстратного фосфорилирования. Накопление внутримитохондриального сукцината при гипоксии обеспечивается восстановительным и в меньшей степени окислительным ресинтезом янтарной кислоты. Из глутамата сукцинат воспроизводится за счет превращений по путям, указанным на рис. 2: глутамат — α-кетоглутарат — сукцинат, или ГАМК — янтарный полуальдегид (ГОМК) — сукцинат. Причем в случае восстановительного ресинтеза сукцината включается, несмотря на высокую восстановленность НАД, первый пункт окислительного фосфорилирования (Кондрашова, 1968), а во время превращения глутамата дополнительно к терминальному фосфорилированию запускается субстратное фосфорилирование.

Следовательно, глутамат способствует формированию естественных компенсаторных изменений энергетического обмена, за счет чего ткань подготавливается к гипоксии и повышается ее устойчивость к повреждающему действию кислородного голодания.

Для экспериментального анализа полученной интегральной картины реакций дыхательной цепи митохондрий при введении в организм животных глутамата и с целью проверки высказанных предположений по поводу механизма действия введенного глутамата были проведены опыты по определению влияния данной кислоты на активность ряда дыхательных ферментов и содержание эндогенных субстратов, поскольку в конечном счете именно активность соответствующих ферментов и количество доступного ферменту эндогенного субстрата являются факторами, определяющими формирование реакций дыхательной цепи и энергетического аппарата митохондрий в целом.

В митохондриях спектрофотометрическими методами определяли активность сукцинатдегидрогеназы (Hatefi и соавт., 1961), глутаматдегидрогеназы (Olson и соавт., 1952), малатдегидрогеназы (Ochoa, 1955), НАДН: цитохром-С-оксидоредуктазы (Brodie, 1955) и цихотром-С-оксидазы (Smith, 1955). Количественное содержание пировиноградной, щавелевоуксусной (Thorne и др., 1964), α-кетоглутаровой (King и др., 1970) и янтарной

кислот (Кондрашова, 1971) в тканях определяли ферментативными методами[1].

Результаты опытов, представленные в табл. 10, показывают, что острый дефицит кислорода неодинаково влияет на изменение активности ферментов в разных органах. В то время как наибольшие сдвиги происходят в митохондриях печени и почек, в митохондриях миокарда активность большинства ферментов сохраняется на уровне контроля. Сопоставление активности ферментов с количественным содержанием метаболитов цикла Кребса в миокарде (табл. 11) свидетельствует о высокой скорости окислительных процессов в миокарде при острой гипоксии, а именно — об усилении окисления исследованных кетокислот в сердечной мышце при этом состоянии.

В условиях острой гипоксии предварительные инъекции глутамата перед помещением крыс в барокамеру стимулируют активность СДГ в митохондриях печени, сердца и почек (табл. 10). Повышение активности СДГ неодинаково изменяет концентрацию ЯК в печени, миокарде и почках (табл. 11): в печени под влиянием глутамата содержание ее увеличивается, в сердечной мышце не изменяется, в почках уменьшается.

Обращают на себя внимание особенности изменения активности СДГ и НАД-зависимых дегидрогеназ митохондрий печени и почек (табл. 10): после острой гипоксии в почках активность СДГ остается высокой (на уровне контроля), а в печени происходит стимуляция СДГ, тогда как активность ГДГ и МДГ в митохондриях печени и почек, НАДН:цитохром-С-оксидоредуктазы и цитохром-С-оксидазы в митохондриях печени снижается в постгипоксический период. Это свидетельствует об особой роли сукцинатдегидрогеназной реакции и ЯК по сравнению с НАД-зависимыми субстратами в адаптации организма к острой гипоксии. В то же время постгипоксическая активация СДГ в этих органах сопровождается повышением содержания ЯК в тканях (табл. 11).

Такие взаимоотношения между СДГ и ее субстратом свидетельствуют о стимуляции реакций синтеза и

[1] Работа по определению субстратов выполнена совместно с младшим научным сотрудником биохимической лаборатории ЦНИЛ СГМИ Л. Т. Шмелевой.

Таблица 10

Влияние острой гипоксии и глутамата на активность дыхательных ферментов митохондрий (в % средние данные из 8—12 опытов)

Группы животных	Печень	Сердце	Почки
Сукцинатдегидрогеназа			
1	100	100	100
2	99	108	120
3	121	109	97
4	120	121	126
Малатдегидрогеназа			
1	100	100	100
2	97	118	94
3	55	125	83
4	125	105	121
Глутаматдегидрогеназа			
1	100	100	100
2	105	106	94
3	79	104	87
4	153	135	125
НАДН:цитохром-С-оксидоредуктаза			
1	100	100	100
2	104	117	123
3	87	104	99
4	131	114	118
Цитохром-С-оксидаза			
1	100	100	100
2	103	111	126
3	81	105	91
4	131	125	117

Примечание. Группа 1 — введение физиологического раствора. Группа 2 — введение глутамата натрия. Группа 3 — гипоксия и введение физиологического раствора. Группа 4 — гипоксия и введение глутамата натрия. Группа 2 и 3 сравнивается с группой 1. Группа 4 сравнивается с группой 3.

окисления ЯК в условиях острой гипоксии. Учитывая данные литературы о значении сукцинатдегидрогеназного комплекса в адаптационных реакциях организма (Кондрашова, 1963—1973), мы расцениваем увеличение

Таблица 11

Влияние острой гипоксии и глутамата натрия на концентрацию некоторых субстратов энергетического обмена в тканях крыс (ЯК—мкМ на 1 г сырой ткани, остальные кислоты—мкМ на 100 г сырой ткани)

Группы животных	Исследуемая ткань	Статистические показатели	ЯК	α-КГ	ЩУК	ПВК
1	Кровь	M ± m (n)	1,45±0,11 (10)	3,74±0,16 (13)	2,05±0,15 (14)	2,93±0,17 (12)
2	Кровь	M ± m (n)	1,45±0,20 (8)	4,53±0,29 (20)	2,12±0,15 (25)	5,13<0,50 (20)
				121% P<0,05	103%	175% P<0,01
3	Кровь	M ± m (n)	1,32±0,04 (11)	8,88±0,60 (19)	4,37±0,28 (18)	10,00±0,40 (17)
			91%	237% P<0,01	211% P<0,01	341% P<0,01
4	Кровь	M ± m (n)	1,42±0,08 (10)	11,11±0,50 (25)	4,55±0,28 (18)	11,99±0,76 (21)
			107%	125% P<0,05	104%	120% P<0,05
1	Печень	M ± m (n)	7,77±0,12 (22)	2,02±0,07 (24)	2,08±0,11 (24)	2,17±0,14 (24)
2	Печень	M ± m (n)	8,77±0,24 (16)	2,20±0,02 (25)	2,28±0,15 (21)	2,77±0,23 (24)
			112%	108%	100%	127± P<0,05
3	Печень	M ± m (n)	9,21±0,36 (14)	3,08±0,13 (17)	2,27±0,11 (17)	3,10±0,19 (18)
			118% P<0,05	152% P<0,01	109%	142% P<0,01
4	Печень	M ± m (n)	10,64±0,46 (10)	3,59±0,16 (19)	2,07±0,02 (18)	3,31±0,03 (21)
			115% P<0,05	128% P<0,01	97%	106%

1	Сердце	M ± m (n)	5,83±0,19 (14)	1,77±0,23 (8)	4,56±0,40 (7)	2,48±0,37 (8)
2	Сердце	M ± m (n)	5,86±0,20 (12)	1,86±0,20 (7)	5,29±0,35 (7)	2,28±0,28 (10)
			101%	105%	116% P<0,05	92%
3	Сердце	M ± m (n)	5,84±0,40 (10)	1,43±0,11 (12)	2,02±0,30 (9)	1,64±0,10 (17)
				81%	44% P<0,05	70% P<0,05
4	Сердце	M ± m (n)	5,77±0,30 (8)	2,18±0,28 (12)	1,92±0,30 (12)	1,85±0,16 (13)
			98%	152% P<0,05	95%	112%
1	Почки	M ± m (n)	4,60±0,18 (16)	2,25±0,03 (15)	2,08±0,12 (15)	1,52±0,07 (12)
2	Почки	M ± m (n)	3,54±0,21 (14)	2,46±0,15 (14)	1,42±0,14 (15)	2,18±0,21 (13)
			78% P<0,02	109%	68% P<0,01	143% P<0,02
3	Почки	M ± m (n)	5,68±0,30 (14)	3,48±0,25 (14)	1,52±0,03 (13)	3,05±0,21 (11)
			123% P<0,01	154% P<0,05	73% P<0,01	200% P<0,01
4	Почки	M ± m (n)	4,67±0,32 (14)	3,03±0,25 (20)	1,86±0,15 (12)	2,69±0,16 (16)
			82% P<0,05	87%	122% P<0,01	88%

П р и м е ч а н и е. Обозначения и сравнение групп — как в табл. 10.

активности СДГ и концентрации сукцината как активную защитную реакцию организма на острую гипоксию.

Снижение активности НАД-зависимых дегидрогеназ после острой гипоксии, возможно, является следствием нескольких причин: во-первых, результатом дефицита окисленного НАД (Michal и др., 1959; Glick, 1966; Ешенко и др., 1969; Scholz и др., 1969) и избытка НАДН. Последнее вполне возможно, поскольку митохондрии, выделенные из ткани животных, перенесших гипоксию, сохраняют высокий уровень восстановленности пиридиннуклеотидов (Кондрашова и др., 1973). Во-вторых, при гипоксии уменьшается количество внутримитохондриальных пиридиннуклеотидов (Lemley, Meneely, 1962; Michal и др., 1959) как вследствие их потери набухшими митохондриями, так и в результате ослабления синтеза и усиления распада НАД (Северин, Цейтлин, 1962; 1965).

В процессе адаптации животных к хронической гипоксии происходит нормализация, а в ряде случаев и стимуляция активности НАД-зависимых дегидрогеназ (табл. 12), в частности в митохондриях печени наблюдается нормализация их активности. При этом уровень СДГ-активности остается повышенным, а цитохромоксидазы несколько снижается по сравнению с контролем. Нормализация активности НАД-зависимых дегидрогеназ в митохондриях печени сопровождается снижением количества ПВК и КГ до уровня контроля (табл. 13), тогда как при острой гипоксии их количество в печени было почти в 1,5 раза выше, чем у контрольных животных (табл. 11). Содержание ЯК в печени адаптированных к кислородному голоданию животных снижается (табл. 13). Это может свидетельствовать об интенсификации окисления сукцината при наличии повышенной активности СДГ (табл. 12).

Своеобразные сдвиги в активности ферментов и содержании кетокислот выявляются в почках адаптированных к гипоксии крыс (табл. 12, 13). Если при острой гипоксии в митохондриях этого органа активность МДГ и ГДГ ингибировалась (табл. 10), то у адаптированных к гипоксии животных активность этих ферментов и НАДН:цитохром-С-оксидоредуктазы повысилась. С изменением активности ферментов коррелирует количественное содержание кислот цикла Кребса: при острой

Таблица 12

Активность дыхательных ферментов митохондрий животных, адаптированных к гипоксии (в % средние данные 10—20 опытов)

Группы животных	Печень	Сердце	Почки
Сукцинатдегидрогеназа			
1	100	100	100
2	94	138	93
3	124	115	95
4	127	112	116
Малатдегидрогеназа			
1	100	100	100
2	113	120	82
3	107	132	128
4	103	119	114
Глутаматдегидрогеназа			
1	100	100	100
2	112	99	109
3	84	114	119
4	126	197	102
НАДН: цитохром-С-оксидоредуктаза			
1	100	100	100
2	82	148	100
3	105	103	120
4	140	130	95
Цитохром-С-оксидаза			
1	100	100	100
2	183	148	120
3	82	97	98
4	127	146	126

Примечание. Обозначение и сравнение групп — как в табл. 10.

гипоксии концентрация КГ и ПВК увеличивается в 1,5 и 2 раза соответственно, при хронической — уменьшается на 33 и 22% (табл. 11 и 13).

При адаптации к гипоксии в почках повышается содержание как ЩУК, так и ЯК. Вероятно, повышенное количество ЩУК тормозит окисление сукцината и при-

Таблица 13

Изменение содержания некоторых субстратов энергетического обмена при адаптации крыс к гипоксии и под влиянием длительного введения глутамата натрия (ЯК — мкМ на 1 г сырой ткани, остальные кислоты — мкМ на 100 г сырой ткани)

Группы животных	Исследуемая ткань	Статистические показатели	ЯК	α-КГ	ЩУК	ПВК
1	Кровь	M ± m (n)	—	5,11±0,26 (20)	1,26±0,03 (19)	5,10±0,32 (20)
2	Кровь	M ± m (n)	—	6,99±0,16 (16) 136% P<0,05	1,17±0,04 (16) 92%	7,88±0,56 (16) 154% P<0,01
3	Кровь	M ± m (n)	—	5,87±0,09 (20) 114%	1,30±0,07 (17)	4,47±0,22 (18) 88%
4	Кровь	M ± m (n)	—	6,20±0,10 (15) 106%	1,56±0,13 (14) 120%	5,48±0,24 (18) 122% P<0,05
1	Печень	M ± m (n)	7,77±0,12 (22)	2,25±0,06 (20)	1,65±0,08 (17)	2,15±0,11 (20)
2	Печень	M ± m (n)	—	2,66±0,10 (17) 118% P<0,01	1,35±0,08 (18) 81% P<0,01	2,24±0,10 (18) 115%
3	Печень	M ± m (n)	6,78±0,34 (14) 87% P<0,05	2,19±0,26 (23) 98%	1,84±0,12 (22) 111%	1,65±0,13 (23) 77% P<0,05
4	Печень	M ± m (n)	7,36±0,35 (14) 108%	1,94±0,02 (23) 88%	1,94±0,11 (22) 105%	1,90±0,08 (20) 115%
1	Сердце	M ± m (n)	5,83±0,19 (14)	1,30±0,13 (8)	1,52±0,16 (9)	2,58±0,30 [illegible]
2	Сердце	M ± m (n)	—	1,13±0,08 (8) 87% P<0,05	1,53±0,15 (9)	1,91±0,24 [illegible] 74%
3	Сердце	M ± m (n)	3,61±0,30 (13) 62% P<0,01	1,46±0,16 (12) 112%	1,37±0,10 (12) 90%	1,25±0,08 (12) 48% P<0,01
4	Сердце	M ± m (n)	3,32±0,25 (13) 91%	1,20±0,16 (10) 82%	1,42±0,11 (11) 103%	1,42±0,09 (11) [illegible]%
[illegible]	[illegible]	M ± m (n)	4,60±0,18 (16)	2,96±0,15 (10)	1,60±0,13 (10)	[illegible]

3			87% P<0,05	98%	111%	77% P<0,05
4	Печень	M ± m (n)	7,36±0,35 (14) 108%	1,94±0,02 (23) 88%	1,91±0,11 (22) 105%	1,90±0,08 (20) 115%
1	Сердце	M ± m (n)	5,83±0,19 (14)	1,30±0,13 (8)	1,52±0,16 (9)	2,58±0,30 (7)
2	Сердце	M ± m (n)	—	1,13±0,08 (8) 87% P<0,05	1,53±0,15 (9)	1,91±0,21 (9) 74%
3	Сердце	M ± m (n)	3,61±0,30 (13) 62% P<0,01	1,46±0,16 (12) 112%	1,37±0,10 (12) 90%	1,25±0,08 (12) 48% P<0,01
4	Сердце	M ± m (n)	3,32±0,25 (13) 91%	1,20±0,16 (10) 82%	1,42±0,11 (11) 103%	1,42±0,09 (11) 115%
1	Почки	M ± m (n)	4,60±0,18 (16)	2,96±0,15 (10)	1,60±0,13 (10)	1,99±0,16 (10)
2	Почки	M ± m (n)	—	2,93±0,08 (10)	1,23±0,09 (9) 76% P<0,05	2,20±0,24 (9) 110%
3	Почки	M ± m (n)	5,57±0,21 (14) 125% P<0,05	1,97±0,18 (10) 67% P<0,01	2,08±0,19 (12) 130% P<0,05	1,50±0,18 (12) 78%
4	Почки	M ± m (n)	5,14±0,23 (12) 89% P<0,05	2,04±0,20 (9) 103%	1,99±0,17 (12) 95%	1,22±0,13 (11) 77%

Примечание. Обозначения и сравнение групп — как в табл. 10.

водит к его накоплению. В такой ситуации может происходить преимущественное использование НАД-зависимых субстратов, об этом свидетельствуют вышеприведенные данные об уменьшении количества ПВК и КГ и увеличении активности НАД-зависимых дегидрогеназ.

В миокарде характер изменения активности исследуемых ферментов при адаптации к гипоксии почти аналогичен таковым при острой гипоксии: стимуляция активности МДГ и СДГ (табл. 12) при отсутствии изменений со стороны ГДГ, НАДН:цитохром-С-оксидоредуктазы и цитохром-С-оксидазы. Такая реакция митохондриальных ферментов сердца при острой и хронической кислородной недостаточности, возможно, свидетельствует о высокой резистентности митохондрий этого органа к воздействию гипоксической гипоксии.

Указанные сдвиги в активности ферментов при хронической гипоксии находят особенно отчетливое отражение в изменении содержания кетокислот (табл. 15). При этом в миокарде в 2 раза снижается концентрация ПВК и на 38% — ЯК. Эти результаты свидетельствуют об усилении утилизации ПВК и ЯК и замедлении использования КГ. Отсюда следует, что уменьшение количества ЯК связано с усилением ее окисления. В такой ситуации основным поставщиком сукцината может быть восстановительный синтез его из ЩУК, что согласуется с повышением активности МДГ и тенденцией к снижению ЩУК (на 10%). Кроме того, в условиях гипоксии синтез сукцината, вероятно, может осуществляться за счет глиоксилатного цикла (Кондрашова, Родионова, 1971). Очевидно, что скорость окисления ЯК больше скорости ее синтеза, поэтому содержание сукцината в миокарде снижается.

Уменьшение количества ПВК в миокарде при хронической гипоксии можно объяснить либо ускорением ее утилизации в цикле Кребса через окислительное декарбоксилирование и путем карбоксилирования в ЩУК с превращением в сукцинат (Кондрашова, 1968, 1971), либо еще большим, чем в норме, преобладанием над углеводными субстратами окисления липидов. Тем более что в подобных случаях имеется выраженная стрессовая мобилизация липидов (Симановский и др., 1970).

Найденные в ходе эксперимента величины концентраций метаболитов цикла Кребса отражают, очевидно,

определенный стационарный уровень, устанавливающийся в зависимости от скорости синтеза и окисления их в тканях организма. Согласно полученным данным уровень ЯК в печени выше, чем в норме, в сердце устанавливается равный с контролем, а в почках существенно ниже.

Если считать, что ГДГ работает в сторону окислительного дезаминирования, а МДГ при острой гипоксии имеет отношение к восстановительному обращению цикла Кребса, то ГДГ и МДГ можно оценивать как сукцинатвоспроизводящие реакции. С таких позиций можно понять, почему под влиянием глутамата в условиях острой гипоксии в ткани печени содержание янтарной кислоты возросло более, чем в сердце, ибо активность ГДГ в митохондриях печени была простимулирована на 53%, а в сердце только на 35%, аналогичные сдвиги выявлены в активности МДГ, а СДГ глутамат стимулировал в равной степени и в печени и в сердце. Таким образом, в печени реакции синтеза преобладали над реакциями окисления ЯК после введения глутамата.

В процессе адаптации животных к гипоксии длительное введение глутамата натрия повышает активность СДГ в митохондриях печени, сердца и почек (табл. 12), ГДГ-назная реакция активируется в печени и сердце. Каких-либо изменений в концентрации КГ, ЯК, ЩУК в печени, миокарде и почках у адаптированных к кислородному голоданию животных глутамат не вызывает (табл. 13) по сравнению с крысами, находившимися в тех же условиях опытов, но не получавших глутамат. По-видимому, в процессе адаптации к гипоксии и при длительном введении глутамата ферментные системы организма приспосабливаются к воздействию обоих факторов, что приводит к стабилизации содержания метаболитов цикла Кребса на уровне, который обнаруживается у адаптированных к дефициту кислорода крыс, получавших физиологический раствор вместо глутаминовой кислоты. Уровень метаболитов цикла Кребса у акклиматизированных к кислородному голоданию крыс иной по сравнению с контрольными животными — снижается количество ПВК в печени, миокарде и почках, ЯК — в печени и миокарде, КГ — в почках и повышается количество ЩУК и ЯК в почках (табл. 13). Отсутствие изменений в концентрации метаболитов цикла Креб-

са еще не говорит о том, что глутамат не влияет на интенсивность окислительных процессов в организме адаптированных к гипоксии животных. Стимуляция глутаминовой кислотой СДГ при неизменном низком уровне сукцината свидетельствует о том, что под воздействием этой аминокислоты происходит усиление окисления и воспроизводства ЯК в тканях, адаптированных к кислородной недостаточности животных.

Сопоставление полученных экспериментальных данных с литературным материалом позволяет заключить, что глутамат даже при одних и тех же путях вступления в энергетический обмен может вызывать диаметрально противоположные эффекты: активацию, торможение или нормализацию реакций цикла Кребса в зависимости от органной специфичности и от исходного энергетического состояния ткани. В отношении механизма действия введенного в организм глутамата можно выделить три ведущих положения.

Первое. Глутаминовая кислота, включаясь в реакции энергетического обмена, прежде всего активирует окисление энергетически наиболее эффективного субстрата цикла Кребса — ВК. Одновременно глутамат служит дополнительным источником для образования внутримитохондриального сукцината. Следовательно, глутаминовая кислота в любой стрессовой ситуации и в условиях физиологического напряжения обеспечивает поддержку сукцинатоксидазной системы, играющей ключевую роль в формировании метаболического состояния митохондрий и обеспечении ими энергопродукции как в период активности, так и в период восстановления после нагрузки, а также в условиях кислородного голодания (Кондрашова, 1968—1974).

Второе. Глутаминовая кислота, имея широкий спектр метаболических путей, является источником субстратов для большого ряда внутриклеточных ферментов. А так как при самых разнообразных патогенных и физиологических нагрузках в тканях наблюдается активация протеолитических ферментов лизосом, то весьма существенную роль в сохранении находящихся в клетке энзимных систем играет наличие у соответствующих ферментов субстратов, необходимых для течения ферментативных реакций. Работами Лузикова (1968, 1972) показано, что наличие субстрата и возможность функцио-

нирования предотвращают гибель митохондрий и их отдельных ферментов при денатурирующих воздействиях. Экспериментальные данные Schimke, Doyle (1969), Mortimore и др. (1973) свидетельствуют о защите субстратами ферментов от протеаз. Таким образом, можно предположить, что введенная в организм глутаминовая кислота поддерживает и повышает уровень активности ряда ферментов, защищая их от протеолитической деградации и иных денатурирующих воздействий при стрессе.

Третье. Введенная в организм глутаминовая кислота существенно активирует глутаматдегидрогеназу. В связи с этим мы считаем необходимым представить ГДГ в качестве своеобразного переключателя, определяющего направление потока субстратов либо из энергетического в пластический обмен, либо в обратном направлении, в зависимости от уровня окисленности пиридиннуклеотидов. Это положение вытекает из наличия тесной связи между ГДГ и процессами переаминирования. В случае восстановительного аминирования ГДГ обеспечивает трансаминазы глутаматом и тем самым инициирует синтез заменимых аминокислот. Таким образом, кетокислоты, образующиеся при окислительном распаде углеводов и жиров, превращаются в аминокислоты. Наоборот, при течении окислительного дезаминирования глутамата ГДГ воспроизводит КГ, используемый в реакциях трансаминирования в качестве акцептора аминоазота. Это приводит к ускорению превращения в реакциях переаминирования аминокислот в соответствующие кетокислоты и тем самым к подключению аминокислотных фондов к путям энергетического обмена. Поскольку для восстановительного аминирования глутамата из КГ необходим высокий уровень восстановленности НАДФ, обеспечиваемый энергозависимым обратным транспортом электронов и трансдегидрогеназой, постольку связанное с восстановительным аминированием воспроизводство аминокислот из субстратов углеводного и жирового происхождения возможно лишь в условиях достаточного притока богатых энергией соединений. В условиях же стрессовой нагрузки, когда неизбежно имеет место энергетический дефицит и, как следствие его, рост окисленности пиридиннуклеотидов, легче осуществляется окислительное дезаминирование глутамата, что приводит к вовлечению других аминокислот через сопря-

женную с ГДГ систему трансаминаз в энергетический обмен. Выше уже отмечалось, что даже при недостатке кислорода, несмотря на высокий уровень восстановленности дыхательных переносчиков, митохондриальный НАДФ прогрессирующе окисляется, по-видимому, также вследствие энергетического дефицита. Дополнительное введение глутаминовой кислоты в таких условиях, как было описано, обусловливает более экономное расходование углеводных, жировых и белковых субстратов, очевидно, благодаря повышению уровня восстановленности НАДФ.

Итак, влияние глутамата на энергетический обмен митохондрий осуществляется через ускорение окисления и воспроизводства ЯК. Активирующее действие глутаминовой кислоты в отношении митохондриальных ферментов, возможно, обусловлено защитой от денатурирующих воздействий и тканевых протеаз. Поддерживающий, сохранный эффект в отношении пластического и энергетического обменов может быть связан с влиянием на ГДГ, выполняющую регуляторную роль на путях перекреста этих обменов.

Таблица 17

...м содержанием йода и белка,

Пока...	Метилтиоурацил			
	18% белка		3,5% белка	
...ыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Бе... сывор... 28 кров... 16 2%	9 7,48 0,08	10 7,67 0,15 +2,5%	10 5,26 0,19	9 5,72 0,25 +8,7%
Холес... 4 крови, ... 2 0% 05	88 9,3	100 7,1 +13,6%	104 11,4	126 3,2 +21,1%
Са... 2 крови, ... 5 6%	91 3,9	92 10,0 +1,1%	86 6,7	71 3,6 —17,4%
Глик... 4 мышц, ... 1 1% 02	292 10,7	377 28,5 +29,1% 0,02	269 37,0	288 21,1 +7,1%
Глик... 2 печени ... 2 5%	327 33	404 114 +23,5%	2564 511	1658 307 —35,8%

Таблица 17

Влияние глутаминовой кислоты на показатели обмена веществ при включении глутаминовой кислоты в рационы с различным содержанием йода и белка, добавлением тиреоидина или метилтиоурацила

Показатели	Статистические показатели	Достаточное количество йода				Дефицит йода				Тиреоидин				Метилтиоурацил			
		18% белка		3,5% белка		18% белка		3,5% белка		18% белка		3,5% белка		18% белка		3,5% белка	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Белок сыворотки крови, %	n	11	11	11	11	12	11	7	7	12	11	[illegible]	8	9	10	10	9
	M	6,36	6,11	4,89	4,92	6,73	6,66	5,05	5,55	5,77	5,92	5,22	5,28	7,48	7,67	5,26	5,72
	± m	0,09	0,11	0,21	0,26	0,13	0,09	0,09	0,24	0,13	0,17	0,17	0,16	0,08	0,15	0,19	0,25
	Сравнение с контролем		−3,9%		+0,6%		−1,0%		+9,9%		+2,6%		+1,2%		+2,5%		+8,7%
Холестерин крови, мг %	M	48	47	77	67	57	43	80	63	49	41	80	64	88	100	104	126
	± m	2,4	3,1	4,9	4,2	3,5	4,0	6,8	5,9	2,6	2,8	3,7	5,2	9,3	7,1	11,4	3,2
	Сравнение с контролем		−2,1%		−13,0%		−24,6%		−21,3%		−16,3%		−20,0%		+13,6%		+21,1%
	P<						0,05				0,05		0,05				
Сахар крови, мг %	M	97	106	89	98	102	86	99	113	86	95	96	82	91	92	86	71
	± m	8,2	10,1	4,3	6,7	4,9	3,8	3,8	9,5	2,4	4,4	5,7	3,6	3,9	10,0	6,7	3,6
	Сравнение с контролем		+9,3%		+10,1%		−15,7%		+14,1%		+10,5%		−14,6%		+1,1%		−17,4%
	P<						0,05		0,05								
Гликоген мышц, мг %	M	367	449	267	375	400	380	178	289	292	422	245	334	292	377	269	288
	± m	26,8	25,0	21,7	24,2	37,5	22,6	27,2	40,6	22,1	38,1	19,0	26,1	10,7	28,5	37,0	21,1
	Сравнение с контролем		+22,3%		+40,4%		−5,0%		+62,4%		+38,1%		+26,1%		+29,1%		+7,1%
	P<		0,05		0,01				0,05		0,01		0,02		0,02		
Гликоген печени, мг %	M	1378	1961	1470	2470	2100	1790	675	1633	1029	1244	663	832	327	404	2564	1658
	± m	143	289	204	632	221	181	193	278	119	347	164	162	33	114	511	307
	Сравнение с контролем		+42,3%		+68,2%		−18,3%		+141,9%		+20,9%		+25,5%		+23,5%		−35,8%
	P<								0,02								

Влияние глутаминовой кислоты на показатели обмена веществ при включении глу
добавлением тиреоидина или

Показатели	Статистические показатели	Достаточное количество йода				Дефицит йода		
		18% белка		3,5% белка		18% белка		3,5
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Конт-роль
Белок сыворотки крови, %	n	11	11	11	11	12	11	7
	M	6,36	6,11	4,89	4,92	6,73	6,66	5,05
	± m	0,09	0,11	0,21	0,26	0,13	0,09	0,09
	Сравнение с контролем		—3,9%		+0,6%		—1,0%	
Холестерин крови, мг %	M	48	47	77	67	57	43	80
	± m	2,4	3,1	4,9	4,2	3,5	4,0	6,8
	Сравнение с контролем		—2,1%		—13,0%		—24,6%	
	P<						0,05	
Сахар крови, мг %	M	97	106	89	98	102	86	99
	± m	8,2	10,1	4,3	6,7	4,9	3,8	3,8
	Сравнение с контролем		+9,3%		+10,1%		—15,7%	
	P<						0,05	
Гликоген мышц, мг %	M	367	449	267	375	400	380	178
	± m	26,8	25,0	21,7	24,2	37,5	22,6	27,2
	Сравнение с контролем		+22,3%		+40,4%		—5,0%	
	P<		0,05		0,01			
Гликоген печени, мг %	M	1378	1961	1470	2470	2100	1790	675
	± m	143	289	204	632	221	181	193
	Сравнение с контролем		+42,3%		+68,2%		—18,3%	
	P<							

…затели обмена веществ при включении глутаминовой кислоты в рационы с различным содержанием йода…
добавлением тиреоидина или метилтиоурацила

…чество йода		Дефицит йода				Тиреоидин				Метил…	
3,5% белка		18% белка		3,5% белка		18% белка		3,5% белка		18% белка	
Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
11 4,89 0,21	11 4,92 0,26 +0,6%	12 6,73 0,13	11 6,66 0,09 —1,0%	7 5,05 0,09	7 5,55 0,24 +9,9%	12 5,77 0,13	11 5,92 0,17 +2,6%	8 5,22 0,17	8 5,28 0,16 +1,2%	9 7,48 0,08	10 7,67 0,15 +2,5%
77 4,9	67 4,2 —13,0%	57 3,5	43 4,0 —24,6% 0,05	80 6,8	63 5,9 —21,3%	49 2,6	41 2,8 —16,3% 0,05	80 3,7	64 5,2 —20,0% 0,05	88 9,3	100 7,1 +13,6%
89 4,3	98 6,7 +10,1%	102 4,9	86 3,8 —15,7% 0,05	99 3,8	113 9,5 +14,1% 0,05	86 2,4	95 4,4 +10,5%	96 5,7	82 3,6 —14,6%	91 3,9	92 10,0 +1,1%
267 21,7	375 24,2 +40,4% 0,01	400 37,5	380 22,6 —5,0%	178 27,2	289 40,6 +62,4% 0,05	292 22,1	422 38,1 +38,1% 0,01	245 19,0	334 26,1 +26,1% 0,02	292 10,7	377 28,5 +29,1% 0,02
1470 204	2470 632 +68,2%	2100 221	1790 181 —18,3%	675 193	1633 278 +141,9% 0,02	1029 119	1244 347 +20,9%	663 164	832 162 +25,5%	327 33	404 114 +23,5%

Таблица 17

...ии глутаминовой кислоты в рационы с различным содержанием йода и белка, ...на или метилтиоурацила

	...ит йода		Тиреоидин				Метилтиоурацил			
	3,5% белка		18% белка		3,5% белка		18% белка		3,5% белка	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
%	7 5,05 0,09	7 5,55 0,24 +9,9%	12 5,77 0,13	11 5,92 0,17 +2,6%	8 5,22 0,17	8 5,28 0,16 +1,2%	9 7,48 0,08	10 7,67 0,15 +2,5%	10 5,26 0,19	9 5,72 0,25 +8,7%
% 05	80 6,8	63 5,9 —21,3%	49 2,6	41 2,8 —16,3% 0,05	80 3,7	64 5,2 —20,0% 0,05	88 9,3	100 7,1 +13,6%	104 11,4	126 3,2 +21,1%
6 8 7% 05	99 3,8	113 9,5 +14,1% 0,05	86 2,4	95 4,4 +10,5%	96 5,7	82 3,6 —14,6%	91 3,9	92 10,0 +1,1%	86 6,7	71 3,6 —17,4%
30 ,6 ,0%	178 27,2	289 40,6 +62,4% 0,05	292 22,1	422 38,1 +38,1% 0,01	245 19,0	334 26,1 +26,1% 0,02	292 10,7	377 28,5 +29,1% 0,02	269 37,0	288 21,1 +7,1%
90 81 3,3%	675 193	1633 278 +141,9% 0,02	1029 119	1244 347 +20,9%	663 164	832 162 +25,5%	327 33	404 114 +23,5%	2564 511	1658 307 —35,8%

Таблица 14

Функциональное состояние щитовидной железы после длительного включения глутаминовой кислоты в различные рационы питания крыс

Показатели	Статистические показатели	Малое количество йода						Тиреоидин						Метилтиоурацил					
		18% белка			3,5% белка			18% белка			3,5% белка			18% белка			3,5% белка		
		Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем
Поглощение кислорода, мл на 100 г веса в минуту	n M ± m	11 3,56 0,14	9 3,95 0,13	+11,0% P<0,05	11 5,77 0,28	11 6,03 0,22	+4,5%	12 5,81 0,08	11 6,56 0,45	+12,9%	11 6,70 0,20	10 5,86 0,32	—12,6% P<0,05	9 3,75 0,17	10 3,25 0,15	—13,5% P<0,05	10 4,94 0,55	9 3,52 0,31	—28,7% P<0,05
Максимальное поглощение J^{131} щитовидной железой, % от введенной дозы	n M ± m	6 18,7 2,10	6 20,2 1,30	+14,0% P<0,05	7 31,5 3,17	7 28,5 3,40	—8,5%	11 17,3 1,25	11 17,1 0,52	0	10 15,0 0,79	10 16,8 0,41	+12,0%	9 13,3 0,75	10 15,7 1,40	+18,0%	10 32,5 3,30	9 29,0 3,21	—10,8%
Содержание J^{131} в гидролизате щитовидной железы, % от общей радиоактивности: Неорганический йод	n M ± m	10 3,7 0,28	11 5,4 0,77	+46,9% P<0,05	9 12,4 1,67	8 11,8 1,54	—4,8%	6 10,0 1,09	6 10,0 0,92	0	6 9,3 0,74	6 7,2 0,71	—22,6%	6 55,1 5,29	[illegible] 34,1 5,27	—38,1% P<0,02	7 53,6 5,21	7 38,4 6,40	—28,4%
Йодтирозины	n M ± m	10 68,5 1,55	11 69,6 1,82	+0,2%	9 66,1 4,17	8 72,1 2,84	+10,1%	6 61,6 2,31	6 70,1 3,84	+14,7%	6 51,7 1,96	6 43,5 2,03	—15,9% P<0,02	6 22,7 4,72	6 28,9 5,50	+27,3%	7 19,1 3,15	7 19,6 4,10	+3,0%
Йодтиронины	n M ± m	10 27,5 1,64	11 24,9 2,31	—9,5%	9 15,1 2,39	6 15,4 1,64	+2,0%	6 24,9 2,09	6 26,7 2,18	+7,2%	6 25,9 1,88	6 43,7 3,21	+68,7% P<0,001	6 19,4 2,64	6 32,3 3,00	+69,1% P<0,01	7 21,7 3,71	7 32,9 2,10	+51,6% P<0,05
Белковосвязанный йод в крови, мкг %	n M ± m	10 2,03 0,19	11 2,08 0,18	+2,5%	9 1,44 0,17	8 1,86 0,13	+29,2% P<0,05	6 1,74 0,23	6 1,63 0,21	—6,3%	6 1,52 0,24	6 1,79 0,27	+17,8%	6 1,23 0,24	6 1,14 0,20	—7,3%	7 0,79 0,19	7 0,92 0,16	+16,5%
Относительный вес щитовидной железы, мг на 100 г веса	n M ± m	7 15,1 0,80	8 12,5 0,70	—17,3% P<0,02	11 13,8 1,16	11 12,9 1,17	—21,9% P<0,05	11 9,6 0,69	10 10,7 0,60	+11,5%	8 8,8 0,53	8 9,8 0,37	+11,4%	9 35,0 2,50	10 34,4 2,91	—2,0%	10 26,2 4,42	9 22,2 2,40	—15,0%
Высота эпителия фолликулов щитовидной железы, мк	n M ± m	7 6,0 0,24	6 7,3 0,35	+21,70% P<0,02	7 6,3 0,28	6 9,2 0,91	+46,0% P<0,02	9 1,6 0,13	6 2,3 0,11	+43,7% P<0,001	7 1,6 0,14	6 2,2 0,14	+37,5% P<0,01	9 10,7 0,03	9 12,9 0,40	+20,6% P<0,001	8 7,9 0,30	9 9,7 0,50	+22,8% P<0,01

Функциональное состояние щитовидной железы после длительного ...

Показатели		Статистические показатели	Малое количество йода: 18% белка — Контроль	18% белка — Опыт	18% белка — Сравнение с контролем	3,5% белка — Контроль	3,5% белка — Опыт	3,5% белка — Сравнение с контролем	Контроль
Поглощение кислорода, мл на 100 г веса в минуту		n	11	9		11	11		12
		M	3,56	3,95	+11,0% P<0,05	5,77	6,03	+4,5%	5,81
		± m	0,14	0,13		0,28	0,22		0,08
Максимальное поглощение J^{131} щитовидной железой, % от введенной дозы		n	6	6		7	7		11
		M	18,7	20,2	+14,0% P<0,05	31,5	28,5	—8,5%	17,3
		± m	2,10	1,30		3,17	3,40		1,25
Содержание J^{131} в гидролизате щитовидной железы, % от общей радиоактивности	Неорганический йод	n	10	11		9	8		6
		M	3,7	5,4	+46,9% P<0,05	12,4	11,8	—4,8%	10,0
		± m	0,28	0,77		1,67	1,54		1,09
	Йодтирозины	n	10	11		9	8		6
		M	68,5	69,6	+0,2%	66,1	72,1	+10,1%	61,6
		± m	1,55	1,82		4,17	2,84		2,31
	Йодтиронины	n	10	11		9	6		6
		M	27,5	24,9	—9,5%	15,1	15,4	+2,0%	24,9
		± m	1,64	2,31		2,39	1,64		2,09
Белковосвязанный йод в крови, мкг %		n	10	11		9	8		6
		M	2,03	2,08	+2,5%	1,44	1,86	+29,2% P<0,05	1,74
		± m	0,19	0,18		0,17	0,13		0,23
Относительный вес щитовидной железы, мг на 100 г веса		n	7	8		11	11		11
		M	15,1	12,5	—17,3% P<0,02	13,8	12,9	—21,9% P<0,05	9,6
		± m	0,80	0,70		1,16	1,17		0,69
Высота эпителия фолликулов щитовидной железы, мк		n	7	6		7	6		9
		M	6,0	7,3	+21,70% P<0,02	6,3	9,2	+46,0% P<0,02	1,6
		± m	0,24	0,35		0,28	0,91		0,13

Функциональное состояние щитовидной железы после длительного включения глутаминовой кислоты в р

...и	Статистические показатели	Малое количество йода						Тиреоидин					
		18% белка			3,5% белка			18% белка			3,5% белка		
		Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравне... с конт... лем
...рода, мл ...инуту	n M ± m	11 3,56 0,14	9 3,95 0,13	+11,0% P<0,05	11 5,77 0,28	11 6,03 0,22	+4,5%	12 5,81 0,08	11 6,56 0,45	+12,9%	11 6,70 0,20	10 5,86 0,32	—12,6... P<0,...
...глощение железой, ...дозы	n M ± m	6 18,7 2,10	6 20,2 1,30	+14,0% P<0,05	7 31,5 3,17	7 28,5 3,40	—8,5%	11 17,3 1,25	11 17,1 0,52	0	10 15,0 0,79	10 16,8 0,41	+12,0...
...еорганический йод	n M ± m	10 3,7 0,28	11 5,4 0,77	+46,9% P<0,05	9 12,4 1,67	8 11,8 1,54	—4,8%	6 10,0 1,09	6 10,0 0,92	0	6 9,3 0,74	6 7,2 0,71	—22,6...
Йодтирозины	n M ± m	10 68,5 1,55	11 69,6 1,82	+0,2%	9 66,1 4,17	8 72,1 2,84	+10,1%	6 61,6 2,31	6 70,1 3,84	+14,7%	6 51,7 1,96	6 43,5 2,03	—15,9... P<0,0...
Йодтиронины	n M ± m	10 27,5 1,64	11 24,9 2,31	—9,5%	9 15,1 2,39	6 15,4 1,64	+2,0%	6 24,9 2,09	6 26,7 2,18	+7,2%	6 25,9 1,88	6 43,7 3,21	+68,7% P<0,00...
...й йод в	n M ± m	10 2,03 0,19	11 2,08 0,18	+2,5%	9 1,44 0,17	8 1,86 0,13	+29,2% P<0,05	6 1,74 0,23	6 1,63 0,21	—6,3%	6 1,52 0,24	6 1,79 0,27	+17,8%
...вес щито- ...мг на 100 г	n M ± m	7 15,1 0,80	8 12,5 0,70	—17,3% P<0,02	11 13,8 1,16	11 12,9 1,17	—21,9% P<0,05	11 9,6 0,69	10 10,7 0,60	+11,5%	8 8,8 0,53	8 9,8 0,37	+11,4%
... фоллику- ...железы, мк	n M ± m	7 6,0 0,24	6 7,3 0,35	+21,70% P<0,02	7 6,3 0,28	6 9,2 0,91	+46,0% P<0,02	9 1,6 0,13	6 2,3 0,11	+43,7% P<0,001	7 1,6 0,14	6 2,2 0,14	+37,5% P<0,01

Таблица 14

...сле длительного включения глутаминовой кислоты в различные рационы питания крыс

...белка		Тиреоидин						Метилтиоурацил					
		18% белка			3,5% белка			18% белка			3,5% белка		
...т	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем
03 22	+4,5%	12 5,81 0,08	11 6,56 0,45	+12,9%	11 6,70 0,20	10 5,86 0,32	—12,6% P<0,05	9 3,75 0,17	10 3,25 0,15	—13,5% P<0,05	10 4,94 0,55	9 3,52 0,31	—28,7% P<0,05
5 0	—8,5%	11 17,3 1,25	11 17,1 0,52	0	10 15,0 0,79	10 16,8 0,41	+12,0%	9 13,3 0,75	10 15,7 1,40	+18,0%	10 32,5 3,30	9 29,0 3,21	—10,8%
3 ,8 54	—4,8%	6 10,0 1,09	6 10,0 0,92	0	6 9,3 0,74	6 7,2 0,71	—22,6%	6 55,1 5,29	6 34,1 5,27	—38,1% P<0,02	7 53,6 5,21	7 38,4 6,40	—28,4%
8 ,1 84	+10,1%	6 61,6 2,31	6 70,1 3,84	+14,7%	6 51,7 1,96	6 43,5 2,03	—15,9% P<0,02	6 22,7 4,72	6 28,9 5,50	+27,3%	7 19,1 3,15	7 19,6 4,10	+3,0%
6 ,4 64	+2,0%	6 24,9 2,09	6 26,7 2,18	+7,2%	6 25,9 1,88	6 43,7 3,21	+68,7% P<0,001	6 19,4 2,64	6 32,3 3,00	+69,1% P<0,01	7 21,7 3,71	7 32,9 2,10	+51,6% P<0,05
8 86 13	+29,2% P<0,05	6 1,74 0,23	6 1,63 0,21	—6,3%	6 1,52 0,24	6 1,79 0,27	+17,8%	6 1,23 0,24	6 1,14 0,20	—7,3%	7 0,79 0,19	7 0,92 0,16	+16,5%
1 ,9 17	—21,9% P<0,05	11 9,6 0,69	10 10,7 0,60	+11,5%	8 8,8 0,53	8 9,8 0,37	+11,4%	9 35,0 2,50	10 34,4 2,91	—2,0%	10 26,2 4,42	9 22,2 2,40	—15,0%
6 2 91	+46,0% P<0,02	9 1,6 0,13	6 2,3 0,11	+43,7% P<0,001	7 1,6 0,14	6 2,2 0,14	+37,5% P<0,01	9 10,7 0,03	9 12,9 0,40	+20,6% P<0,001	8 7,9 0,30	9 9,7 0,50	+22,8% P<0,01

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о способности глутаминовой кислоты оказывать выраженное влияние на многие стороны обмена веществ, особенно при патологических состояниях организма.

Однако механизм действия глутаминовой кислоты нельзя свести только к ее участию в метаболизме определенного органа или ткани в качестве более или менее активного субстрата. Глутаминовая кислота может влиять на обмен веществ, функции органов и систем, не только непосредственно включаясь в тканевые обменные процессы, но и опосредованно через изменение функционального состояния нервной и эндокринной систем.

Участие нервной системы в механизме действия глутаминовой кислоты вытекает из особой роли аминокислоты в обмене веществ головного мозга, поскольку именно в нервной ткани наиболее широко представлена возможность вовлечения глутаминовой кислоты в разнообразные обменные процессы. В последние годы в этом отношении получены новые убедительные данные.

В энергетическом обмене нервной системы глутаминовая кислота занимает центральное место, так как не только способна окислиться в мозге наравне с глюкозой (Энгельгардт, Лисовская, 1955; Доведова, 1966; Swaiman и др., 1963; Arvalo и др., 1970), но и введенная радиоактивная глюкоза в значительной мере превращается в глутаминовую кислоту и ее метаболиты (Berl и др., 1961; Vrba и др., 1962, 1962a; Haber, 1965; Gaitonde, 1965; Van den Berg и др., 1966; Seiler и др., 1967). В последнее время появились данные о том, что глутаминовая кислота в мозге может возникать из ацетата (Михайлов и др., 1969; Berl и др., 1970).

Интенсивный синтез глутаминовой кислоты в нервной ткани, а также высокая скорость ассимиляции ее из крови поддерживают весьма значительный градиент

5 Заказ 629

концентрации глутаминовой кислоты. По данным Робертс (1967), концентрация глутаминовой кислоты в мозге в 80 раз превышает концентрацию ее в крови. В функционально активных участках мозга по сравнению с другими концентрация глутаминовой кислоты в 3 раза больше (Okumura и др., 1960; Brancati и др., 1969). Из всех отделов мозга наибольшее количество глутаминовой кислоты приходится на область двигательного анализатора (Yamamoto и др., 1963).

Изучение распределения (компартментализации) глутаминовой кислоты и глутамина между субклеточными структурами показало, что уровень глутаминовой кислоты в митохондриях клеток мозга почти в два раза выше, чем в микросомах, тогда как в ядрах содержание ее весьма незначительно (Шатунова, 1964). Данные литературы и собственные эксперименты позволили Gaitonde (1965) говорить о существовании глутаминовой кислоты в виде метаболического пула, одна часть которого более реакционно активна.

Чрезвычайно высокая скорость биотрансформации глутаминовой кислоты в мозговой ткани создавала впечатление о непроницаемости гемато-энцефалического барьера, так как после перорального или внутривенного введения глутаминовой кислоты ее концентрация в ткани мозга не менялась (Гурович, Беспалов, 1956; Генкин, Никифоров, 1967). Однако использование более тонких методов с применением меченной по углероду глутаминовой кислоты позволило выяснить, что уже через несколько минут после введения препарата глутаминовая кислота обнаруживается во всех исследованных отделах мозга и гипофизе, частично превращаясь в ГАМК (Маркелова, 1966; Дисамидзе, Кометиани, 1970; Gründig и др., 1963; Wiechert, Schröter, 1964; Lange, Curey, 1966; Machiyama и др., 1970). Расчеты, проведенные Zajtha и др. (1959), показывают, что глутаминовая кислота метаболизирует в мозге со скоростью до 4 мкг на 1 г ткани в минуту. Основным направлением обмена глутамата в нервной ткани считают переаминирование (Камалян, Мовсесян, 1966). Глутаматдегидрогеназа в мозге участвует не столько в окислении, сколько в синтезе глутаминовой кислоты из КГ (Lofrumento и др., 1967). По данным Tsukada и др. (1963), транспорт глутаминовой кислоты через гемато-энцефалический барьер

и ее превращение в клетках головного мозга тесно связано с обменом калия.

Декарбоксилирование глутамата и образование ГАМК, как указывалось выше, специфично для нервной ткани. В настоящее время имеется обширная литература о роли ГАМК в обмене веществ центральной нервной системы (Владимиров, Сытинский, 1961; Бунатян, 1964; Гершенович и др., 1964; Батуев, Сытинский, 1965; Сытинский, Авепирова, 1967; Сытинский, 1970, 1972). Имеются данные (McKhann, Tower, 1959, 1961; McKhann и др., 1960), что 40% глутаминовой кислоты вступает в цикл Кребса на стадии ЯК через декарбоксилазный путь, последовательно превращаясь в ГАМК, янтарный полуальдегид и, наконец, в сукцинат. Северин (1968) подчеркивает, что превращение глутаминовой кислоты в ГАМК в значительной мере определяется величиной pH ткани мозга. Можно полагать, что не только образование, но и функциональная роль ГАМК в нервных клетках тесно связаны с глутаминовой кислотой. В исследованиях Bacilla и др. (1964), а также Дворецкого и др. (1970) установлено, что ГАМК не является субстратом дыхания для митохондрий мозга в отличие от глутаминовой кислоты, но стимулирует дыхательную активность митохондрий при добавлении ее к системе в присутствии α-кетоглутарата. Стимулирующее влияние гамма-аминомасляной кислоты на обмен глюкозы и глутаминовой кислоты подтверждается у Бунатяна (1963).

Роль глутаминовой кислоты и ее метаболитов в деятельности мозга четко подытожил крупнейший специалист в области нейрохимии Робертс (1967): «В настоящее время известно два вещества, сохраняющих репутацию возбуждающих медиаторов центральной нервной системы позвоночных — ацетилхолин и глутаминовая кислота. Единственно вероятным кандидатом на роль тормозящего медиатора является гамма-аминомасляная кислота» (стр. 63). Этого же взгляда придерживаются и другие авторы (Нилова, 1966; Герштейн, Доведова, 1968; Сытинский, 1970; Wiechert, Herbst, 1966; Galindo и др., 1967; Graham и др., 1967; Takeuchi, Takeuchi, 1967, 1969). Функцию центрального метаболита глутаминовая кислота выполняет не только в мозге, но и в периферических нервах (Дяблова, 1960, 1960а; Wheeler, Boyarsky, 1968, 1971).

Важное значение глутаминовой кислоты в деятельности нервной системы связано с ее способностью обезвреживать аммиак с образованием глутамина (Ферман, 1941, 1967; Майстер, 1961). По данным Мартинсон и Тяхепыльд (1961), глутаминовая кислота может превращаться в глутамин, даже находясь в составе белков мозга. Способность глутаминовой кислоты устранять избыток аммиака в нервной ткани неоднократно подтверждалась в экспериментальных и клинических наблюдениях (Юдаев, Гончарова, 1959; Гершенович, Кричевская, 1960; Панисяк, Козлов, 1960; Тарве, 1963; Узбекова, 1962; Гордон, 1963; Погодаев, 1964).

Важная роль глутаминовой кислоты в обмене веществ головного мозга подтверждается ее участием в синтезе ацетилхолина (Nachmanson и др., 1943; Klotzsche, 1956; Dennosuke, Akitane, 1960). Работы последних лет позволяют полагать, что глутаминовая кислота не только способствует образованию ацетилхолина, но и препятствует его распаду, угнетая холинэстеразу в мозговой ткани (Angelov, 1967). К этому следует добавить участие глутаминовой кислоты в окислительных процессах в нервной ткани (Погодаев, 1964) и синтезе макроэргических соединений (Кометиани, Клейн, 1955).

Таким образом, глутаминовая кислота относится к числу центральных метаболитов нервной системы, легко образуется в мозге и может проникать через гематоэнцефалический барьер. Поэтому введение глутаминовой кислоты оказывает отчетливое воздействие на состояние нервной системы. Бракш (1957, 1960), Андриасов и Бракш (1966) изучали условнорефлекторную деятельность и азотистый обмен у собак после перорального введения им глутаминовой кислоты в дозе 1 г на 1 кг веса. Оказалось, что на фоне полноценного белкового питания дополнительное введение глутаминовой кислоты не приводит к существенным изменениям в деятельности центральной нервной системы, в то время как включение ее в малобелковый рацион способствует устранению нарушений высшей нервной деятельности у собак. Нормализация рефлексов дыхания, работы сердца обнаруживается после введения глутаминовой кислоты при срыве нервной системы у собак (Касьянов, Данилина, 1960). Свойство глутаминовой кислоты увеличивать работоспособность и снижать утомляемость ра-

бочих-линотипистов отмечено в работе Чазовой (1966).

Следовательно, введение глутаминовой кислоты оказывает регулирующее влияние на состояние нервных процессов, особенно в измененных условиях среды. В связи с этим широкое применение нашла глутаминовая кислота при лечении болезней нервной системы. Со значительным лечебным эффектом используют глутаминовую кислоту при эпилепсии (Беспалов, Русских, 1956; Андреев, 1958; Гельман, 1958; Чепрунова, 1958; Членов, Румянцева-Русских, 1960; Zimmerman, Burgemeister, 1949), олигофрении и болезни Дауна (Клосовский, Русских, 1955; Волкова, Русских, 1956; Александровская, 1958; Щембелев, 1959; Meister, Tice, 1950), черепно-мозговых травмах новорожденных и нарушении мозгового кровообращения (Бенедикт, Дашковская, 1955; Кравец, Бенедикт, 1956; Генкин и др., 1957; Степанова, 1961; Скуинь, 1956; Zimmerman, Burgemeiser, 1959), арахноэнцефалите (Поемный, Никольская, 1956; Квятковская, 1958), туберкулезном менингите (Назарова, 1955), параличах (Драгунова, 1955; Щутова, Румянцева-Русских, 1956; Белая, 1961), а также при заболеваниях мышц (Жалыбина, 1963).

Подобно нервной системе мышцы относятся к возбудимой ткани с большими нагрузками и резкими переходами от покоя к активности и ярко выраженной стадией суперкомпенсации.

Благоприятное влияние глутаминовой кислоты на состояние мышц и обмен веществ в мышечной ткани обнаружено в экспериментальных исследованиях (Гусев, 1967; Laferte и др., 1963). Увеличение сократительной способности миокарда под влиянием глутаминовой кислоты обнаружено в эксперименте (Бракш, 1960) и подтверждено в клинических наблюдениях у больных пневмосклерозом (Замотаев, 1969). Показана способность глутаминовой кислоты увеличивать силу сокращения матки (Беруашвили и др., 1958). Изучение механизма данного эффекта позволило установить, что действие глутаминовой кислоты связано с усилением биоэлектрической активности матки (Лисовская и др, 1960; Лисовская, 1963; Gersch и др., 1967), а величина эффекта зависит от состояния нервной системы (Лисовская и др., 1962). На основании полученных данных глутаминовая кислота стала с успехом применяться в кли-

нической практике как биологический стимулятор при слабости родовой деятельности, а также для профилактики интранатальной асфиксии плода (Владимирова, Малкина, 1960; Адинцова, 1962; Чингарадзе, Жордания, 1963).

Особый интерес представляют данные об участии глутаминовой кислоты и ее производных в обмене веществ гипоталамуса. Исследования показали (Curri, Serban, 1966), что в гипоталамусе содержится немного свободных аминокислот, среди которых обнаруживается значительное количество глутаминовой и аспарагиновой кислот. Важная роль фонда глутаминовой кислоты в метаболизме гипоталамуса видна из того, что содержание глутамина, глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот значительно меняется во время пробуждения сусликов от зимней спячки (Mihailovic и др., 1965).

Можно полагать, что и для гипофиза обмен глутаминовой кислоты является функционально необходимым. За это говорит не только высокая скорость поступления глутаминовой кислоты в гипофиз (Маркелова, 1966), но и данные о том, что активными субстратами окисления в гипофизе являются янтарная и α-кетоглутаровая кислоты (Мак-Илвейн, 1962). Введенная С-14-глутаминовая кислота быстро метаболизируется в гипофизе, образуя CO_2, аспартат и глутамин (Busella, Pocchiari, 1964).

Учитывая изложенное, можно полагать, что глутаминовая кислота и ее метаболиты не только активно участвуют в обмене мозга, но имеют немаловажное значение в гипоталамо-гипофизарных процессах трансформации нервного импульса в гуморальные факторы.

К настоящему времени накопилось достаточно данных, говорящих о влиянии глутаминовой кислоты на функциональное состояние желез внутренней секреции. Некоторые стороны эффекта введенной глутаминовой кислоты напоминают результат действия гормональных препаратов. Способность глутаминовой кислоты увеличивать артериальное давление, повышать уровень сахара в крови, обеспечивать мобилизацию гликогена в печени и выводить больных из состояния гипогликемической комы позволяют говорить об ее адреналоподобном действии (Козлов, 1962; Tanaca, Sacurada, 1958; Gründig и др., 1963; Chodera, Mrozikiewicz, 1963; Marcus, Reaven, 1967).

Изучение роли надпочечников в механизме действия глутаминовой кислоты позволило установить, что введение глутамата натрия не только снижает тяжесть отравления животных марганцем, но и препятствует окислению адреналина моноаминооксидазой в гомогенатах сердечной мышцы (Верещагина, 1966, 1968). Влияние глутаминовой кислоты на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях тканей в известной мере зависит от состояния надпочечников. В исследованиях Глотова (1966, 1967) показано, что двусторонняя адреналэктомия крыс вызывает разобщение дыхания и фосфорилирования в митохондриях печени. Введение глутаминовой кислоты нормализует этот процесс. С другой стороны, у интактных крыс при гипоксии глутаминовая кислота увеличивает потребление кислорода митохондриями печени на 19,6%, а у адреналэктомированных крыс — только на 10%. Введение кортизона в этих условиях приводит к увеличению поглощения кислорода митохондриями печени на 44%. Полученные результаты позволили автору сделать заключение, что действие глутаминовой кислоты хотя бы частично проявляется через надпочечники.

Однако в данной постановке эксперимента нельзя было дифференцировать роль мозгового и коркового вещества надпочечников в механизме действия глутаминовой кислоты. Между тем среди двух гормонально-активных зон надпочечника корковому слою следует отдать предпочтение. Это вытекает из анаболического и глюконеопластического действия, присущего как глутаминовой кислоте, так и гормонам коры надпочечников. При гипоксии глутаминовая кислота препятствует падению гликогена в печени и мышцах и накоплению молочной кислоты в крови и тканях (Удинцев, 1960; Гефтер и др., 1962; Добринская, 1962). Подобным же действием при гипоксии обладает и АКТГ (Петухов, 1960; Гефтер и др., 1962).

Подробное изучение влияния глутаминовой кислоты и некоторых других аминокислот на функциональное состояние коры надпочечников проведено Удинцевым (Удинцев, 1964, 1965, 1968, 1969; Генкин и др., 1966).

В предварительных опытах изучалось влияние острой гипоксии (8 тыс. м в течение часа) на активность малатдегидрогеназы (МДГ), малатдегидрогеназы де-

карбоксирующей (МДГ-д) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГФД) надпочечников крыс. Действие гипоксии сравнивалось с влиянием АКТГ, инъекция которого иногда используется для имитации действия стресса.

Результаты опытов показали, что в условиях острой гипоксии активность МДГ в надпочечниках возрастала на 23%, МДГ-д — на 28 и ГФД — на 38% по сравнению с животными, находящимися в условиях нормального давления. Все различия статистически значимы. При введении АКТГ также выявляется значительное нарастание активности ферментов, подобное влиянию гипоксии, что является косвенным доказательством повышения функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях гипоксии.

В следующей серии наблюдений изучена активность этих же ферментов в условиях гипоксии после введения глутаминовой кислоты (1 мг на 1 г веса) и для сравнения с ней гликокола и метионина в аналогичной дозировке. Как показали опыты, после введения глутаминовой кислоты статистически достоверно повысилась активность МДГ и ГФД, в то время как существенного изменения МДГ-д не отмечено. Можно полагать, что повышение активности ряда ферментов надпочечника является фактором, способствующим поддержанию стероидогенеза на необходимом уровне. При введении гликокола и метионина значимого изменения активности ферментов не выявлено.

Дальнейшее исследование влияния аминокислот на функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы было основано на определении 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) флуорометрическим методом. Прежде всего выяснено влияние острой гипоксии на данную систему. Под воздействием острой гипоксии кортикотропная активность гипофиза возросла на 64,1%, подобные данные получены Marks (1965). Значительно усилился биосинтез гормонов в коре надпочечников (на 59,3%), на 88,9% повысился уровень 11-ОКС в надпочечниках, более чем в 2 раза поднялось их содержание в крови (Удинцев, 1968).

В следующей серии наблюдений изучено влияние глутаминовой кислоты, гликокола и метионина на эти же показатели в условиях гипоксии. Обнаружено, что кортикотропная активность гипофиза увеличилась после

введения глутаминовой кислоты, и особенно метионина, но эти изменения оказались статистически несущественными. По-видимому, при гипоксии, когда интенсивность синтеза АКТГ резко возросла, дальнейшее увеличение выработки гормона ограничено. Под влиянием аминокислот повысилась интенсивность биосинтеза стероидов и уровень 11-ОКС в надпочечниках. В опытах in vitro стимулирующее действие глутаминовой кислоты в отношении биосинтеза стероидов полностью снималось добавлением малоната (Удинцев, 1968). Это свидетельствует о том, что глутаминовая кислота влияет на процессы гормонообразования в коре надпочечников через цикл Кребса, в частности за счет превращения в ЯК, окисление которой блокирует малонат.

Полученные в этих сериях опытов данные можно рассматривать как показатель способности глутаминовой кислоты оказывать регулирующее влияние на деятельность гипофизарно-надпочечниковой системы. В результате этой оптимизации функции гипофизарно-надпочечниковой системы возрастает возможность адаптации к измененным условиям среды.

Приведенный вывод подтвержден в клинических условиях на 23 больных пневмосклерозом, которым внутривенно вводили 10 мл 10% раствора кальциевой соли глутаминовой кислоты (Замотаев и др., 1967; Замотаев, 1969). Содержание свободных 17-оксикортикостероидов в крови исследовали до введения препарата, через 30 минут, 1, 2 и 4 часа после него. В качестве контроля содержание гормонов определяли до введения и в те же сроки после инъекции 10 мл 10% раствора хлористого кальция.

При вливании глутаминовой кислоты больным пневмосклерозом уже через 10—15 минут после инъекции отмечалось урежение и облегчение дыхания, исчезновение чувства тяжести в голове. Повышалось использование кислорода из воздуха и содержание оксигемоглобина в крови. При исследовании уровня оксикортикостероидов в те же временные интервалы после введения глутаминовой кислоты статистически достоверно повысилась концентрация 17-оксикортикостероидов в крови, что является показателем активации функции надпочечников. При введении этим же больным в качестве контроля раствора хлористого кальция было отмечено сниже-

ние уровня гормонов, причина которого недостаточно ясна.

Следовательно, результаты клинических наблюдений подтверждают предположение о том, что способность глутаминовой кислоты нормализовать процессы обмена в условиях гипоксии обусловлена в определенной степени ее возможностью оказывать стимулирующее влияние на функцию гипофизарно-надпочечниковой системы, тем самым способствуя адаптации организма к измененным условиям среды.

Можно считать, что действие глутаминовой кислоты на обмен веществ и функции организма в какой-то мере реализуются через активацию гипофизарно-надпочечниковой системы. Такое представление находит подтверждение в ряде работ. Так, Фейгельсон и Фейгельсон (Feigelson, Feigelson, 1966) обнаружили, что кортизон стимулирует синтез пуриновых нуклеотидов в печени и подавляет их синтез в селезенке. Такое же воздействие оказывает введение глутаминовой кислоты. Подметив аналогию действия глутаминовой кислоты и кортизона, указанные авторы считают, что влияние глюкокортикоидов может проявляться через глутаминовую кислоту. Согласно этому представлению гормоны индуцируют тирозинаминотрансферазу в печени. Появившийся в результате переаминирования глутамат частично принимает участие в биосинтезе нуклеотидов. Кроме того, глутамат через высокоактивные аспартат- и аланинаминотрансферазы образует аспарагиновую кислоту и аланин, которые также включаются в процессы анаболизма. Таким образом, «глутаминовая кислота выступает как межтканевой медиатор глюкокортикоидного действия» (Feigelson, Feigelson, 1966, стр. 5825).

Однако приведенные представления о возможном воздействии глутаминовой кислоты на функциональное состояние гипофиз-адреналовой системы не позволяют полностью объяснить влияние этой аминокислоты на обмен веществ. Наиболее выраженное воздействие глутаминовой кислоты обнаружено на показатели углеводного обмена, окислительные и энергетические процессы, потребление кислорода (Волков и др., 1959; Генкин, Удинцев, 1959; Гефтер и др., 1962; Генкин и др., 1965; Генкин, Глотов, 1967; Маевский, 1971; Глотов, 1973). Как известно, эти процессы находятся под регулирующим воздейст-

вием гормонов щитовидной железы. Тироксин и трийодтиронин обеспечивают повышение уровня сахара в крови и мобилизацию гликогена в печени, стимулируют потребление кислорода и окислительный распад субстратов. Усматривая сходство действия глутаминовой кислоты и тиреоидных гормонов на некоторые показатели обмена веществ, можно полагать, что в механизме действия глутаминовой кислоты есть не только путь ее непосредственного участия в тканевых процессах метаболизма, но также и опосредованное влияние через изменение функционального состояния щитовидной железы.

Целенаправленное изучение этого вопроса (Волков, 1969, 1970, 1971а, 1971б; Волков, Глотов, 1968; Волков, Ишутинов, 1969; Волков, Мухорина, 1970; Генкин и др., 1966; Окорокова и др., 1966, 1967) позволило установить стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы, особенно в измененных условиях среды.

В опытах (табл. 14 на вклейке) добавление глутаминовой кислоты (по 100 мг на крысу в день в течение двух месяцев) в малойодистый и малобелковый рационы достоверно повышает потребление кислорода животными, увеличивает максимальное поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, препятствует струмигенному действию дефицита йода и белка и значительно увеличивает высоту фолликулярного эпителия. Распределение меченого йода в гидролизате щитовидной железы под влиянием глутаминовой кислоты меняется незначительно, но уровень белковосвязанного йода, резко сниженный в условиях дефицита белка, существенно возрастает после включения глутаминовой кислоты в рацион животных.

При экспериментальном тиреотоксикозе, вызванном тиреоидином (20 мг на 100 г веса крыс в сутки), происходит значительная стимуляция потребления кислорода, особенно на фоне малобелкового питания. Добавление глутаминовой кислоты в рацион животных, получавших тиреоидин, мало изменяет поглощение кислорода при достаточном белковом питании и достоверно снижает его при дефиците белка в рационе. Одновременно в последнем случае наблюдается повышение содержания йодтиронинов в гидролизате щитовидной железы. Из других показателей, характеризующих функциональ-

ное состояние тиреоидной ткани, следует отметить, что под влиянием глутаминовой кислоты у животных с экспериментальным тиреотоксикозом происходит возрастание высоты стояния фолликулярного эпителия щитовидной железы.

Отмеченное благоприятное влияние глутаминовой кислоты на течение экспериментального тиреоидинового токсикоза послужило основанием для проведения клинических испытаний. По данным Ковацкого и др. (1972), применение глутаминовой кислоты у больных тиреотоксикозом по 2 г три раза в день в период предоперационной подготовки улучшало состояние больных, снимало раздражительность, плаксивость, тремор и тахикардию. Больные прибавляли в весе, у них снижался основной обмен.

При экспериментальном гипотиреозе, вызванном метилтиоурацилом (15 мг на 100 г веса крыс в сутки), поглощение кислорода резко снижается на фоне достаточного белкового питания, но остается на уровне исходных величин при сочетании метилтиоурацила с малобелковым рационом. Добавление глутаминовой кислоты в корм животных усиливает эффект метилтиоурацила, приводя к значительному снижению потребление кислорода. Под воздействием метилтиоурацила нарушаются процессы йодирования тиреоглобулина, что проявилось в резком увеличении содержания неорганического йода в тиреоидной ткани, возрастании количества монойодтирозина и снижении дийодтирозина в щитовидной железе, а также белковосвязанного йода в крови. Включение глутаминовой кислоты в рацион крыс с экспериментальным гипотиреозом приводит к достоверному увеличению содержаний йодтиронинов в щитовидной железе без существенного изменения других йодистых компонентов в тиреоидной ткани и в крови.

Таким образом, длительное включение глутаминовой кислоты в рацион подопытных животных приводит к стимуляции функции щитовидной железы, что четко проявилось на фоне дефицита йода и белка в питании. В меньшей степени стимулирующее действие глутаминовой кислоты проявилось при угнетении щитовидной железы тиреоидином или метилтиоурацилом.

Помимо факторов питания и тиреотропных веществ на функциональное состояние щитовидной железы вы-

раженное воздействие оказывают различные сильные раздражители, и в частности гипоксия. Поэтому в острых опытах было проведено изучение действия глутаминовой кислоты не только в нормальных условиях, но и при гипоксии. Такое изучение целесообразно еще и потому, что высокая эффективность глутаминовой кислоты в эксперименте и клинике выявлена именно при гипоксических состояниях (Генкин, Удинцев, 1958, 1959; Горбунова и др., 1960; Гефтер и др., 1962; Глотов, 1966; Замотаев, 1969; Демченко, Литвинова, 1970).

Установлено (табл. 15), что однократное введение глутаминовой кислоты (1 мг на 1 г веса) крысам, находящимся в нормальных условиях, приводит к достоверному снижению потребления кислорода, некоторому уменьшению поглощения J^{131} щитовидной железой, а также содержания белковосвязанного йода в крови. Гипоксия («высота» 8000 м на 1 час) вызывает резкое снижение потребления кислорода, снижение накопления радиоактивного йода щитовидной железой и уровня белковосвязанного йода в крови. Предварительное введение глутаминовой кислоты крысам, находящимся в условиях гипоксии, несколько повышает потребление кислорода, достоверно увеличивает поглощение J^{131} щитовидной железой и уровень белковосвязанного йода в крови. Следует подчеркнуть, что у тиреоидэктомированных крыс глутаминовая кислота не изменяет потребление кислорода животными как в норме, так и при гипоксии. Таким образом, глутаминовая кислота уменьшает угнетающее действие гипоксии на функциональное состояние щитовидной железы. На этом основании можно полагать, что стимуляция тиреоидной функции является одной из сторон в сложном механизме действия глутаминовой кислоты при гипоксических состояниях.

Выявленное в остром и хроническом эксперименте стимулирующее воздействие глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы диктовало необходимость вскрытия некоторых сторон механизма данного явления.

С этой целью были исследованы в щитовидной железе ферментные системы, имеющие отношение к процессам гормонообразования.

Среди ферментов тиреоидной ткани в первую очередь исследованы аминотрансферазы. Такое изучение важно

Тирозинаминотрансфераза, мкМ п-оксифенилпирувата на 1 мг белка в час	M ± m	13 6,11 2,27	10 12,50 3,20	+104,9	12 3,40 1,06	11 12,22 3,69	+258,8% P<0,05
Пероксидаза, ед. экстинции на 1 мг белка в минуту	M ± m	10 0,19 0,021	10 0,22 0,017	+15,8%	12 0,29 0,023	10 0,20 0,016	—31,2% P<0,01
Каталаза, мкМ H_2O_2 на 1 мг белка в минуту	M ± m	11 0,43 0,049	12 0,45 0,076	+4,9%	12 0,42 0,067	10 0,67 0,052	+59,6% P<0,01
Протеаза, мкМ тирозина на 1 г ткани за 4 часа при 37° C	M ± m	12 0,60 0,076	12 0,70 0,060	+16,7%	11 0,36 0,093	11 0,83 0,121	+130,6% P<0,121

Таблица 15

Функциональное состояние щитовидной железы и активность некоторых ферментов тиреоидной ткани крыс в норме, при гипоксии и после однократного введения глутаминовой кислоты

Показатели	Статистические показатели	Нормальные условия			Гипоксия		
		Контроль	Опыт	Сравнение с контролем	Контроль	Опыт	Сравнение с контролем
Белковосвязанный йод в крови, мкг %	 M ± m	11 3,15 0,29	10 2,66 0,27	—15,6%	10 1,79 0,21	12 2,74 0,28	+53,1% $P<0,02$
Часовое поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, % от введенной дозы	 M ± m	10 24,2 1,89	10 21,6 1,44	—10,7%	10 14,2 1,09	10 17,5 1,12	+23,2% $P<0,05$
Аланинаминотрансфераза, мкМ пирувата на 1 г ткани в минуту	 M ± m	10 0,68 0,06	10 0,92 0,09	+35,3% $P<0,05$	11 0,81 0,06	9 1,09 0,17	+34,6%
Аспартатаминотрансфераза, мкМ пирувата на 1 г ткани в минуту	 M ± m	11 3,67 0,34	10 4,76 0,42	+29,7% $P<0,05$	12 4,11 0,20	12 5,57 0,70	+35,5% $P<0,05$
Тирозинаминотрансфераза, мкМ п-оксифенилпирувата на 1 мг белка в час	M ± m	13 6,11 2,27	10 12,50 3,20	+104,9	12 3,40 1,06	11 12,22 3,69	+25[illegible]% $P<0,05$
Пероксидаза, ед. экстинкции на 1 мг белка в ми- [illegible]	M ± m	10 0,19 0,021	10 0,22 0,017	+15,8%	12 0,29 0,023	10 0,20 0,016	[illegible]31,2% $P<0,01$

потому, что глутаминовая кислота является активным партнером реакций переаминирования. При этом было учтено, что глутаминовая кислота обладает выраженным сродством к пиридоксальфосфату (Васильев, Морозов, 1966; Scotto, Scardi, 1965), а также влияние последнего на апофермент глутаминотрансфераз (Торчинский, 1963; Greengard, Gordon, 1963). Кроме того, трансаминазам отводится определенная роль в процессах тироксиногенеза (Horvath, 1962; Fischer и др., 1965; Karmarkar, Stanburi, 1967), а их активность в тканях обнаруживает выраженную зависимость от функционального состояния щитовидной железы (Алиевская, 1965; Алиевская, Капланский, 1967; Rotzsch, 1966; Schäfer, Nägel, 1968). Установлено, что активность аланин-, аспартат- и тирозинаминотрансфераз возрастает после введения глутаминовой кислоты как в норме, так и при гипоксии.

Полученные результаты не только подтверждают важную роль аминотрансфераз в процессах тироксиногенеза, но позволяют считать, что одной из сторон в механизме действия глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы является активация в тиреоидной ткани ферментов переаминирования, обеспечивающих в свою очередь более полное включение предшественников в биосинтез тиреоглобулина.

Процессы йодирования тиреоглобулина протекают при непосредственном участии пероксидазы, которая обеспечивает окисление йодида в молекулярный йод (Колли, 1953; Калликорм, 1965; Одинокова, Штанге, 1967; Ljunggren, 1965; Karmarkar, Stanburi, 1967). Можно полагать, что наряду с пероксидазой в процессах гормонообразования играет определенную роль и каталаза, так как она способна не только разлагать перекись водорода, но и стимулировать процессы окислительного фосфорилирования (Манойлов, 1969).

Установлено, что в нормальных условиях введение глутаминовой кислоты крысам несущественно изменяет активность каталазы и пероксидазы щитовидной железы. Гипоксия вызывает повышение активности пероксидазы в тиреоидной ткани.

Введение глутаминовой кислоты крысам, помещенным в условия гипоксии, достоверно снижает активность

пероксидазы и увеличивает каталазную активность щитовидной железы.

Приведенные факты доказывают важную специфическую роль пероксидазы и каталазы в процессах гормонообразования в щитовидной железе и позволяют заключить, что способность глутаминовой кислоты влиять на ее функциональное состояние проявляется в известной мере через активацию окислительных ферментов в тиреоидной ткани.

Конечным этапом гормонообразования в щитовидной железе является протеолитический распад тиреоглобулина, скорость которого определяет уровень гормонов в крови (Туракулов, 1960; Усманова, 1963, 1965; Мкртумова, 1965, 1967; Антелава, 1969; Reinwein, Englhardt, 1964; Deiss и др., 1966; Takeuchi и др., 1970). Изучение протеолитической активности в щитовидной железе позволило установить, что в нормальных условиях глутаминовая кислота не изменяет скорость протеолиза тиреоглобулина. При гипоксии протеолитическая активность тиреоидной ткани снижается, а после предварительного введения глутаминовой кислоты значительно возрастает. Следовательно, глутаминовая кислота при гипоксии стимулирует конечный этап гормонообразования в щитовидной железе и обеспечивает выброс активных гормонов в кровь.

Резюмируя данные литературы и собственные эксперименты, можно сделать вывод, что введение глутаминовой кислоты оказывает нормализующее влияние на обмен веществ, функции органов и тканей, что более четко обнаруживается в измененных условиях среды. В механизме этого эффекта четко выделяются две стороны. Прежде всего, это непосредственное активное участие глутаминовой кислоты в многочисленных и разветвленных процессах обмена в качестве резерва лабильного азота и источника легко окисляющихся субстратов.

Другой стороной действия глутаминовой кислоты является ее влияние на метаболизм опосредованно, через изменение функционального состояния нервной и эндокринной систем. Являясь важным метаболитом нервной системы, оказывая воздействие на процессы обмена, специфичные для надпочечников и щитовидной железы, глутаминовая кислота оказывает регулирующее

влияние на функциональное состояние этих нейроэндокринных механизмов.

В результате увеличения выработки гормонов, которые в свою очередь являются регуляторами многих ферментных систем, и осуществляется центральная регуляция активности ряда процессов обмена веществ, что облегчает адаптацию организма к измененным условиям среды.

Глава 5

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ

Аминокислоты во всевозрастающем масштабе используются не только как лекарственные средства, но также как добавки к пище и корму сельскохозяйственных животных. Так, из валового мирового производства аминокислот, достигающего сейчас 150 000 тонн в год, на долю пищевой промышленности приходится до 40%, фармацевтической — около 10% (Гололобов, 1966).

В большом количестве аминокислоты вводятся парентерально в виде различных белковых гидролизатов (аминокровин, гидролизат казеина, аминопептид), применяются и чистые препараты аминокислот.

Но наиболее широко, особенно за последние годы, используется глутаминовая кислота. Успешное употребление ее как добавки к пище началось еще с начала этого века на Востоке в качестве корригента вкуса и источника легко усвояемого азота и достигло в настоящее время весьма значительных размеров во всех странах. В виде натриевой соли она используется как добавка во все продукты при их консервировании, замораживании, хранении. Глутаматом обрабатывают мясо, рыбу, овощные продукты, пиво, водку, масло и др. В Японии глутамат натрия такая же обязательная принадлежность стола, как и соль, поэтому потребление ее японцем доходит до 10% от суточного количества соли.

О всё большем использовании глутаминовой кислоты в питании свидетельствуют такие цифры. В 1957 году в Японии было произведено более 10 000 тонн, в США (1958) — 8700 тонн глутаминовой кислоты. В СССР завезено для пищевых целей в 1959 году 200 тонн, а в 1960 году уже 1000 тонн, не считая постоянно увеличивающегося производства глутаминовой кислоты на отечественных заводах (Красильников, 1961; Аймухамедова, Захаров, 1962). В 1963 году мировое производство глутаминовой кислоты достигло уже 67 200 тонн, из которых на долю Японии приходится 37 000 тонн, США — 15 000 тонн, стран Европы — 9000 тонн (Гололобов, 1966).

До недавнего времени существовало три основных способа получения глутаминовой кислоты: химический синтез, гидролиз белков, выделение глутаминовой кислоты из отходов спиртового и сахарного производства (Кретович, Яковлева, 1960).

Химический синтез возможен, но экономически невыгоден, так как для него требуется дефициный препарат α-кетоглутаровая кислота и, что главное, образуется рацемическая смесь D- и L-форм глутаминовой кислоты. Выделение из такой смеси естественной L-глутаминовой кислоты является трудоемким и дорогостоящим процессом.

Гидролизный способ получения глутаминовой кислоты в настоящее время находит все меньшее применение. Выделенная таким способом кислота обходится значительно дороже, чем получение ее другими методами. Она используется в основном в фармацевтической промышленности. Сырьем служит пшеничная клейковина или соевый шрот. Дорого обходится и выделение глутаминовой кислоты из отходов пищевой промышленности.

В последние годы все большее распространение получает микробиологический метод. Субстратом для брожения служит меласса, осахаренный крахмал. Выход глутаминовой кислоты доходит до 50% от исходного содержания глюкозы в питательном растворе.

Значительный рост производства глутаминовой кислоты и все более широкое применение ее как пищевой добавки и лечебного средства не во всех случаях достаточно обоснованы. В последние годы появились сообщения об отрицательном эффекте длительного назначения глутаминовой кислоты (Abernathy, Miller, 1965; Gallo, 1968; Olney, Ho, 1970; Olney, 1971). По данным этих сообщений, длительное введение глутамата в больших дозах (1—2 г на 1 кг веса) в рацион новорожденных животных приводит к торможению их роста и появлению некротических изменений в нервных клетках гипоталамуса и отеку глиальных и эпендимальных клеток.

Приведенные факты послужили поводом для дискуссии на страницах журналов и газет о целесообразности применения глутаминовой кислоты вообще. Можно сказать, что в настоящее время наступила пора пере-

оценки огромного фактического материала по лечебному применению глутаминовой кислоты и продолжительного опыта использования ее как пищевой добавки. В потоке новой информации уточнялись области применения глутаминовой кислоты, пути введения в организм и дозировки, конкретизировались случаи противопоказаний.

Говоря о роли глутаминовой кислоты как пищевой добавки, следует учитывать, что некоторые заменимые аминокислоты становятся незаменимыми, если они не поступают с пищей, а клетки организма не справляются с их быстрым синтезом. Заменимые аминокислоты могут оказаться лимитирующим фактором анаболических процессов в организме, поскольку введение только одних незаменимых аминокислот не поддерживает рост с нормальной скоростью, которая обычно наблюдается при полноценном белковом питании (Капланский, 1962; Breuer и др., 1964).

Заменимые аминокислоты, таким образом, не только выполняют специфическую роль в обмене веществ и являются компонентами белковой молекулы, но и служат источником недифференцированного азота. В отношении последнего глутаминовой кислоте принадлежит особое место. В качестве источника легко усвояемого азота глутаминовая кислота превосходит аспарагиновую кислоту, аланин и др. (Recheigl и др., 1957). С этих позиций становится понятна роль глутаминовой кислоты при выращивании животных на рационах со смесью аминокислот (Hepburn и др., 1960, 1964; Williams, 1962). В ряде исследований установлено, что использование глутаминовой кислоты как пищевой добавки позволяло исключить из смеси все другие заменимые аминокислоты, кроме небольшого количества глицина (Salmon, 1964).

«Сберегающий» эффект глутаминовой кислоты связан с ее исключительной метаболической активностью. Поэтому недостаток витамина B_6, входящего в состав аминотрансфераз, прекращает рост животных, если источником заменимого азота была глутаминовая кислота (Williams, 1962). Высокая скорость обмена позволяет также понять, почему значительные количества глутаминовой кислоты не вызывают дисбаланса аминокислот (Lang, Kiekebusch, 1957). По токсичности избытка аминокислот их располагают в таком порядке: фенилаланин, метионин, триптофан, аспарагиновая кислота,

а завершают ряд серин, пролин, глутаминовая кислота и аланин (Sauberlich, 1961). Имеются данные (Barak и др., 1962), что глутаминовая кислота устраняет ростоугнетающее действие глицина за счет ускорения его окисления в 15 раз, а также благодаря способности связывать аммиак.

Использование глутаминовой кислоты как пищевой добавки особенно эффективно на фоне малобелковой диеты и у растущих организмов, когда потребность в источниках азота возрастает (Hutchinson, Labby, 1964). По-видимому, под влиянием глутаминовой кислоты происходит более полное использование белков пищи, чему способствует возрастание переваривающей силы желудочного сока (Барченко, Василиу, 1970). Напротив, при высоком содержании условного белка в рационе повышение доли заменимого азота оказывается неэффективным (Кремер, 1965; Leveille, Sauberlich, 1961). Андриасов и Бракш (1966) считают, что под действием глутаминовой кислоты компенсируется дефицит азота, происходит нормализация питания, не связанная с особыми специфическими свойствами этой аминокислоты.

По эффекту обогащения пищи азотом близко к глутаминовой кислоте стоит ее амид глутамин. Hepburn, Bradley (1964) отмечают даже несколько большую способность глутамина стимулировать рост крысят-отъемышей, что, однако, противоречит результатам, полученным Recheigl и др. (1957).

Замена глутаминовой кислоты в рационе α-кетоглутаровой кислотой вызывает угнетение роста животных (Hepburn, Bradley, 1964). По-видимому, мобильный азотистый компонент глутаминовой кислоты играет в этом случае более важную роль, чем ее углеродистый скелет. По этой причине роль источника азота могут выполнять соли аммония, обмен которых в значительной мере связан с глутаминовой кислотой.

Известно, что L-аминокислоты эффективнее D-аминокислот или рацематов. Это в полной мере относится и к глутаминовой кислоте. У крыс D-глутаминовая кислота превращается в D-пирролидонкарбоновую кислоту и в этой форме выделяется с мочой. В тканях человека такое превращение не происходит. Не атакуется D-глутаминовая кислота и оксидазой D-аминокислот. Поэтому из организма человека D-глутаминовая кислота выде-

ляется с мочой в неизменном виде (Кремер, 1965; Бакасова, Дружинин, 1973).

Способность глутаминовой кислоты поддерживать рост животных в значительной мере зависит от вида последних. Видовая принадлежность организма определяет нередко и сам факт незаменимости того или иного компонента пищи (Чаговец, 1967). Применительно к глутаминовой кислоте известно (Алмквист, 1952; Sugahara, Ariyoshi, 1968), что для цыплят она является незаменимой. При исключении глутаминовой кислоты из корма рост цыплят резко замедляется. Поэтому часто практически применяется и изучается глутаминовая кислота как пищевая добавка на цыплятах, а также на поросятах и крысятах-отъемышах.

Эффективность глутаминовой кислоты зависит от ее дозировки. Применение больших количеств глутаминовой кислоты оказывает токсическое действие на организм. В исследованиях Саидова (1971, 1972) выявлена доза глутаминовой кислоты, вызывающая гибель половины подопытных животных DL_{50}. Такая доза глутамата натрия для мышей различного возраста и пола составила 7—8 г/кг, для крыс — 14—18 г/кг. Применение глутаминовой кислоты и ее солей в дозах, близких к токсическим, оказывает неблагоприятное влияние на рост, состояние животных и показатели обмена веществ. Так, Игнатьев и Саидов (1972), Петровский и Саидов (1973) обнаружили отрицательное действие глутамата натрия в дозе 5,1 и 1, 55 г/кг. Напротив, в дозе 0,77 г/кг глутамат натрия оказывает положительное влияние на организм.

Согласно исследованиям Hepburn и др. (1960) на крысятах-отъемышах для достижения максимального прироста веса содержание глутаминовой кислоты в рационе должно быть 5,66% и во всяком случае не менее 4%. К такому же выводу приходят Askelson, Ballaoun (1964), считая, что диета с 22% белка равноценна 18% белка с глутаматом натрия. Эти результаты примерно соответствуют расчетам Альбанезе (1952) о потребности в аминокислотах для человека. Из всей суммы необходимых аминокислот (579,6 мг/кг) на долю глутаминовой кислоты приходится 136,3 мг/кг, или 23,5%. Для человека весом в 70 кг потребность в глутаминовой кислоте составляет 9,541 г в день. С учетом оптималь-

ного содержания белка в рационе (18%) количеств глутаминовой кислоты должно составлять 4,23%. В последние годы норма потребления глутаминовой кислоты пересмотрена в сторону увеличения. Согласно расчетам Покровского (1967), потребность в глутаминовой кисло те выше, чем во всех других аминокислотах и составл ет 16 г в сутки. Следует учесть, что при некотор чрезвычайных обстоятельствах потребность в аминок лотах для организма может непропорционально воз стать, и это в первую очередь происходит при дефици белка в рационе.

Аминокислотный состав белков основного рацион также может оказывать влияние на способность глута миновой кислоты поддерживать рост животных. В иссле дованиях Kofrani, Jekat (1964) проводились длительны наблюдения по изучению замены белков в диете люде неспецифическими пищевыми источниками азота. На дено, что 67% яичного белка диеты может быть замене но глутаминовой кислотой или цитратом аммония бе изменения биологической ценности рациона. При замене более 2/3 яичного белка глутаминовой кислотой ил цитратом аммония биологическая ценность рациона быстро падала. Для белка молока адекватная замена глутаминовой кислотой возможна лишь в предела 10—15%. Добавление даже небольших количеств глу таминовой кислоты к белку рыбы снижало его биологическую ценность. Эта неоднозначность результато при добавлении глутаминовой кислоты к качественно различным белкам требует осторожности при ее использовании как источника азота. По-видимому, высокое содержание глутаминовой кислоты в зерне кукурузы явилось причиной отсутствия эффекта добавки этой аминокислоты к кукурузному корму поросят-отъе мышей, содержащему 11,5% белка (Gallo и др., 1968

Таким образом, в настоящее время накопилась об ширная литература об эффекте использования глута миновой кислоты как пищевой добавки. Применени глутаминовой кислоты без учета этих многократно про веренных фактов может в ряде случаев дать отрицатель ный результат и привести к выводу о нецелесообразно сти использования глутаминовой кислоты вообще. Кро ме того, вряд ли можно рассматривать глутаминову кислоту только как источник азота, не учитывая ее спе

ифического влияния на обмен веществ. Эффективность лутаминовой кислоты в значительной мере будет зави-еть от протекания сцепленных с ней обменных процес-ов, от регулирующего влияния нейроэндокринной систе-ы. Эти вопросы еще не получили достаточного осве-ения в литературе, что сдерживает более широкое и основанное применение глутаминовой кислоты как арства и пищевой добавки.

Проведенное нами (Волков, 1969, 1970, 1971; Волков, шутинов, 1969; Волков, Мухорина, 1969, 1971) изуче-ие глутаминовой кислоты как пищевой добавки выяви-о ее стимулирующее действие на функциональное со-стояние щитовидной железы. С другой стороны, влияние лутаминовой кислоты на обмен веществ в значитель-ой степени зависит от белкового содержания рациона от функционального состояния тиреоидной ткани, оторая имеет важнейшее значение для роста организ-ма, для регуляции пластического обмена и дифферен-цировки тканей.

Изучение состояния и веса крыс показало (табл. 16), что полноценный рацион, содержащий достаточное коли-чество белка и йода, обеспечивает хорошую выживае-мость и прибавку веса животных. К концу 2-го месяца наблюдения вес животных увеличился в среднем на 38,9% от исходного. Включение глутаминовой кислоты в полноценный рацион крыс (по 100 мг в день) приво-дит к еще более интенсивному увеличению веса крыс (на 43,1% от исходного). Различие по сравнению с контролем является статистически достоверным.

Малойодистый рацион тормозит прибавку веса жи-вотных и снижает их выживаемость. Добавление глу-таминовой кислоты к рациону с малым содержанием йода стимулирует рост животных, хотя и в меньшей степени, чем это наблюдается на фоне полноценного питания.

Содержание крыс на малобелковом рационе приво-дит к неуклонному снижению их веса, в большей степе-ни при сочетании дефицита белка и йода. Включение глутаминовой кислоты в малобелковый рацион крыс практически не отразилось на динамике веса. Очевидно, одна аминокислота, даже будучи активным метаболи-том и введенная в значительном количестве, не устра-няет дефицита белкового питания.

Таблица 16

Динамика веса крыс (в % от исходного) при включении глутаминовой кислоты в рационы с различным содержанием йода, белка, добавлением тиреоидина или метилтиоурацила (средние данные из 10—12 опытов)

Состав рациона	Дни опыта											
	10-й		20-й		30-й		40-й		50-й		60-й	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
18% белка и достаточное количество йода	101,5	101,5	113,5	120,1	128,0	132,8	132,1	135,3	138,9	142,6	138,9	143,1
18% белка и дефицит йода	95,7	98,7	93,6	97,0	95,3	103,4	100,9	109,4	97,9	111,5	97,9	115,8
3,5% белка и достаточное количество йода	94,9	94,5	90,8	88,5	89,1	87,7	85,3	84,3	82,4	80,4	80,7	77,9
18% белка и дефицит йода	89,8	93,1	85,5	89,8	85,2	83,3	79,7	78,0	76,2	72,7	70,3	71,4
18% белка и тиреоидин	103,6	98,8	99,8	103,7	90,3	104,1	95,8	111,1	96,7	103,6	94,8	101,0
3,5% белка и тиреоидин	111,1	94,5	103,3	104,7	96,9	104,4	94,3	92,4	86,6	89,5	84,1	85,0
18% белка и метилтиоурацил	116,9	112,1	116,1	108,9	112,8	108,5	113,2	110,9	112,0	106,4	110,7	106,0
3,5% белка и метилтиоурацил	98,2	98,6	89,6	90,7	81,1	84,6	81,5	83,3	75,7	81,9	74,3	78,5

Под действием тиреоидина рост крыс тормозился, а при даче тиреоидина на фоне малобелкового рациона животные значительно теряют в весе. Включение наряду с тиреоидином глутаминовой кислоты в рацион с достаточным количеством белка стимулирует рост крыс, однако при сочетании тиреоидина с малобелковой диетой глутаминовая кислота не препятствует значительной потере веса животными.

Длительное включение метилтиоурацила в корм животных приводит к торможению их роста, а при сочетании метилтиоурацила с малобелковой диетой вес крыс значительно падает. В последнем случае глутаминовая кислота как пищевая добавка препятствует падению веса крыс.

Таким образом, при добавлении в корм глутаминовая кислота дает отчетливый анаболический эффект, способствуя возрастанию веса животных. Примененная на фоне малобелкового рациона глутаминовая кислота не устраняет дефицита белкового питания и не препятствует падению веса животных. Исключением являются опыты с применением глутаминовой кислоты на фоне угнетения щитовидной железы метилтиоурацилом. В этом случае добавление глутаминовой кислоты в малобелковый корм животных в известной мере препятствует падению их веса. Такой результат можно связать с изменением процесса биотрансформации самой глутаминовой кислоты.

В этих сериях эксперимента к концу 2-месячного содержания на экспериментальном рационе крыс забивали и у них определяли биохимические показатели, обнаруживающие зависимость от функционального состояния щитовидной железы.

Содержание общего белка в сыворотке крови крыс резко снижается в условиях малобелкового питания и действия тиреоидина (см. табл. 17 на вклейке). Добавление глутаминовой кислоты в рацион крыс во всех опытах существенно не изменяет белковую картину крови.

Уровень общего холестерина в сыворотке крови возрастает при дефиците белка, йода в питании, а также под действием метилтиоурацила. Во всех случаях стойкой гиперхолестеринемии глутаминовая кислота обнаруживает способность существенно снижать содержание

холестерина в крови. Исключением являются опыты с экспериментальным гипотиреозом, когда выраженная гиперхолестеринемия даже возрастает после добавления глутаминовой кислоты в рацион животных. В этом проявляется зависимость действия глутаминовой кислоты от функционального состояния щитовидной железы. Можно полагать, что нормальная интенсивность обмена веществ, зависящая от наличия тиреоидных гормонов в тканях, необходима для осуществления основного окислительного пути обмена глутаминовой кислоты. Торможение обменных процессов при гипотиреозе не только замедляет окисление глутаминовой кислоты, но и направляет ее избыток по пути превращения в липиды и холестерин.

Выявленное в наших опытах гипохолестеринемическое действие глутаминовой кислоты подтверждено в более поздних экспериментальных исследованиях (Саидов, 1972), а также в наблюдениях на людях (Bazzano и др., 1970). На этом основании глутаминовая кислота с успехом испытана при экспериментальном холестериновом атеросклерозе у кроликов (Ревнивых и др., 1970).

Учитывая актуальность проблемы изучения новых гипохолестеринемических и противосклеротических средств, исследования в этом направлении и клиническое испытание глутаминовой кислоты у больных атеросклерозом и различными формами гиперхолестеринемии следует считать целесообразными.

Уровень сахара в крови мало меняется в наших опытах, в том числе и после включения глутаминовой кислоты в корм животных.

Бо́льшую мобильность обнаруживает содержание гликогена в тканях. Количество гликогена в мышцах и печени, как правило, возрастает после добавления глутаминовой кислоты в корм животных, что более полно проявилось на фоне дефицита белка. Отмеченная способность глутаминовой кислоты увеличивать гликогенные резервы тканей соответствует представлению о тесной связи обмена этой аминокислоты с обменом углеводов. Вступая на путь дезаминирования и окисления, глутаминовая кислота может включиться и в процессы глюконеогенеза. Не исключено, что глутаминовая кислота играет роль пускового механизма, вовлекая в гликогенсинтетические реакции углеводы пищи. Нако-

нец, действие глутаминовой кислоты может реализоваться через гормональные механизмы путем стимулирования глюкокортикоидной функции коры надпочечников (Удинцев, 1968; Feigelson, Feigelson, 1966).

Полученные нами данные находятся в соответствии с результатами большинства авторов и позволяют рекомендовать использовать глутаминовую кислоту в качестве пищевой добавки. В настоящее время нет достаточных научных оснований для запрета глутаминовой кислоты. Скорее наоборот, многолетний опыт применения глутаминовой кислоты в лечебной практике и в питании свидетельствует о благоприятном воздействии ее на нервную систему, обмен веществ, и отказываться от использования глутаминовой кислоты нет смысла.

Такой оптимизм подтверждают и наблюдения последних лет. Так, Bazzano и др. (1970) провели наблюдения над 11 взрослыми мужчинами, которым вместе с химически определенной пищей давали ежедневно по 137 г глутаминовой кислоты в течение 14—42 дней. Биохимические исследования подтвердили выявленный нами (Волков, 1970) гипохолестеринемический эффект глутаминовой кислоты. Изменений в весе, аппетите, возбудимости или мышления не было замечено. В исследованиях Finzi (1970) и Morselli, Garattini (1970) установлено, что добавление в пищу людей даже больших доз глутамата натрия не вызывает симптомов, характерных для так называемой «болезни китайских ресторанов». Полученные в последнее время экспериментальные данные также подтверждают эффективность глутаминовой кислоты как пищевой добавки. По данным Womack (1971), взрослые животные одинаково эффективно используют глутаминовую кислоту в качестве источника дополнительного азота, независимо от калорийной ценности диеты и режима кормления. В то же время молодые животные использовали азот глутаминовой кислоты менее эффективно. Эти факты, с учетом результатов ранее упомянутых авторов (Abernathy, Miller, 1965; Gallo, 1968; Olney, Ho, 1970; Olney, 1971), позволяют заключить, что еще недостаточно выяснена роль глутаминовой кислоты в питании детей. Здесь необходимы дальнейшие исследования в аспекте биохимии и гигиены питания. Возможность и целесообразность использования глутаминовой кислоты в питании

взрослого населения не вызывает сомнения. Следует лишь придерживаться рекомендуемых Институтом питания АМН СССР норм введения глутаминовой кислоты в рацион человека: однократный прием — 0,5 г, суточная доза — 1,5 г (Покровский и др., 1971).

Широкая популярность глутаминовой кислоты как пищевой добавки связана, прежде всего, с ее способностью улучшать вкус продукта.

Вкусовой эффект глутамата натрия сохраняется даже при очень больших разведениях. Вкусовая пороговая концентрация водного раствора глутамата натрия составляет 1 : 3000, в то время как для поваренной соли этот порог составляет 7,5 : 3000, а для сахара 15 : 3000 (Одинцов, 1959). Ценным свойством глутамата натрия является его способность усиливать вкусовой эффект других веществ или готовых блюд. Экспериментальное изучение этого вопроса показало, что глутамат натрия усиливает мясной запах и вкус нуклеотидов (Рид, 1971). Глутамат натрия улучшает вкус мясной, рыбной или овощной пищи и восстанавливает ее натуральные вкусовые качества. Это свойство глутамата натрия получило специальное название «глутаминовый эффект» (Вольпер, 1959).

Обычная дозировка глутамата натрия составляет 0,1—0,4% от веса продукта, причем вкусовой эффект от его добавки наиболее полно проявляется при pH 5,0—6,5. Технологической инструкцией по применению глутамата натрия, разработанной Всесоюзным научно-исследовательским институтом консервной промышленности и согласованной с Институтом питания АМН, предусмотрена следующая дозировка глутамата натрия при изготовлении консервов: овощных — 0,2%, обеденных — 0,4%, мясорастительных — 0,2%, пищевых концентратов — 0,3—0,4% (Одинцов, 1959).

Согласно упомянутой инструкции глутамат натрия следует добавлять в первую очередь в продукты и готовые кулинарные изделия, у которых слабо выражены собственный вкус и аромат. К числу их можно отнести блюда из макаронных изделий. Кроме того, глутамат натрия способствует улучшению вкуса соусов. Хорошо применять его в мясных и рыбных блюдах. Слабый мясной бульон после добавления в него 1,5—2,0 г глутамата натрия на порцию приобретает вкус крепкого бульона.

Глутамат натрия значительно улучшает также вкус отварной рыбы и рыбных бульонов. Картофельное пюре становится вкуснее и ароматнее при добавлении в него глутамата натрия в количестве 3—4 г на 1 кг продукта.

С фруктами, некоторыми молочными и зерновыми, а также очень жирными продуктами глутамат натрия не гармонирует.

Научно-исследовательский институт торговли и общественного питания совместно с Управлением торговли продовольственными товарами Министерства торговли РСФСР, Главкурортторгом, Росбакалеей проводили дегустацию овощных блюд, приготовленных с добавлением глутамата натрия. На дегустацию были представлены суп овощной, тушеная капуста, красный соус и маринад из овощей. Закладка глутамата натрия на порцию супа (500 г) составила 1,5 г, на 1 кг тушеной капусты, красного соуса и овощного маринада — 4 г. Приправу добавляли в горячие блюда по окончании их варки и сравнивали вкусовые качества с блюдами, приготовленными без приправы. Результаты дегустации показали, что среднебалловая оценка супа овощного составляет 2,9, а с добавлением глутамата натрия 4,2, для тушеной капусты соответственно 2,9 и 4,1, для соуса красного 2,8 и 4,4, для маринада из овощей 3,2 и 4,3. Все участники дегустации признали, что добавление глутамата натрия в овощные блюда в значительной степени улучшает их вкусовые качества, особенно заметно повышает качество овощного супа и красного соуса.

При добавлении в овощные изделия глутамат натрия не придает им какого-либо нового вкуса, запаха или цвета, но зато резко усиливает собственный вкус и аромат продуктов, из которых приготовляют блюда. В этом заключается его основное отличие от обычных применяемых приправ.

Научно-исследовательский институт торговли и общественного питания совместно с Управлением общественного питания Министерства торговли РСФСР на основе изучения свойств глутамата натрия разработал инструкцию для кулинаров по применению глутамата натрия в качестве вкусовой приправы к различным кулинарным изделиям.

В связи с тем что в кислой среде активность воздействия глутамата натрия на вкус продуктов снижается,

в кислые продукты или кулинарные изделия его надо прибавлять несколько больше.

Таким образом, представленные литературные сведения и собственные экспериментальные данные позволяют утверждать, что глутаминовая кислота, являясь легко усвояемым источником азота, высокоэффективным энергетическим материалом, обладая выраженным вкусовым эффектом и оказывая благоприятное влияние на обмен веществ, по праву занимает достойное место как лечебное средство и пищевая добавка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все расширяющееся применение глутаминовой кислоты как лечебного средства и пищевой добавки требовало всестороннего изучения ее воздействия на организм. Приведенные литературные данные и результаты собственных экспериментальных и клинических наблюдений позволяют заключить, что растущее производство и использование глутаминовой кислоты обосновано и целесообразно. Находясь в центре азотистого обмена, глутаминовая кислота тесно связана с углеводным, энергетическим, жировым, минеральным и другими видами обмена веществ. Именно благодаря многообразному участию в обменных процессах глутаминовая кислота при изменении функционального состояния тканей может вступать в те или иные метаболические превращения. При этом как метаболические, так и физиологические последствия осуществления разных путей обмена глутамата нередко диаметрально противоположны.

В случае наличия фазы «суперкомпенсации» (Чаговец, 1973), с высоким стационарным уровнем гликогена, креатинфосфата, АТФ, НАДН и НАДФН, глутаминовая кислота прежде всего устремляется в биосинтетические реакции детоксикации и пластического обмена. Конкретно обменные пути глутамата при суперкомпенсации представлены эндэргоническими реакциями синтеза мочевины, глутамина, глютатиона и белка с образованием заменимых аминокислот за счет переноса аминогруппы глутамата прежде всего на кетокислоты. Результатом таких превращений глутаминовой кислоты является снижение содержания аммиака, АТФ и торможение тканевого дыхания. Последнее, очевидно, обусловлено выведением пировиноградной и щавелевоуксусной кислот из энергетического обмена путем трансаминирования.

Иная ситуация складывается при стрессовом напряжении метаболизма, когда снижен уровень гликогена, креатинфосфата, АТФ, НАДН и НАДФН, нарушено окисление НАД-зависимых субстратов (Северин, 1965; Кондрашова и др., 1974), выражено щавелевоуксусное торможение СДГ, имеет место разобщение окислительного фосфорилирования и компенсаторно в цикл энер-

гетических превращений устремляются практически субстраты всех видов: углеводы, жирные кислоты и аминокислоты. В таких условиях глутаминовая кислота преимущественно вступает в окислительные реакции энергетического обмена: через окислительное дезаминирование, декарбоксилирование с последующим превращением γ-аминомасляной кислоты в янтарный полуальдегид и далее в сукцинат, а также подвергается трансаминированию. Таким образом, глутамат служит естественным поставщиком α-кетоглутарата и янтарной кислоты — энергетически наиболее эффективного субстрата (Кондрашова, 1971). Следовательно, обспечивается течение субстратного фосфорилирования в цикле Кребса и не только дополнительное воспроизводство сукцината, но и одновременная активация СДГ, так как глутамат снимает щавелевоуксусное торможение СДГ благодаря вовлечению ЩУК в трансаминирование и в реакции глюконеогенеза; для последних ГТФ поставляется в субстратном фосфорилировании. Кроме того, через ГДГ глутамат поддерживает более высокий уровень восстановленности НАДФ, что благоприятствует течению биосинтетических процессов, таких, как стероидогенез в надпочечниках, липогенез и детоксикационное гидроксилирование в печени. Следствием усиления ведущего стрессового звена цикла Кребса — путей воспроизводства и окисления янтарной кислоты (Кондрашова, 1974) — является выход тканей из низкоэнергетического состояния, интенсификация глюконеогенеза и липогенеза, предотвращение усиленного кетогенеза и холестериногенеза, увеличение гликогенного депо, активация окислительного фосфорилирования, обеспечение глутаматом детоксикационного связывания аммиака и сохранение аминокислотного пула тканей. Физиологическим эквивалентом ликвидации или смягчения энергетического дефицита под воздействием глутаминовой кислоты является нормализация или активация специфических функций тканей.

Наконец, третий вариант — гипоксические условия, когда имеются все атрибуты энергетического дефицита за исключением щавелевоуксусного ингибирования СДГ (Маевский, 1971), так как высок уровень НАДН и происходит восстановительное обращение цикла Кребса вплоть до сукцината (Кондрашова, 1971), который при

гипоксии является основным субстратом окисления (Кондрашова и др., 1973). Однако, несмотря на высокий уровень восстановленности НАД, вследствие энергетического дефицита митохондриальный НАДФ, т. е. связанный с ГДГ, остается окисленным (Michal и др., 1959, Schäfer и др., 1967). Следовательно, при гипоксии глутамат вступает в обменные процессы через ГДГ, возможно, через метиласпартазный путь, в малой степени путем трансаминирования и наиболее вероятно через декарбоксилирование, последовательно превращаясь в ГАМК — тормозный медиатор (Сытинский, 1972), и янтарный полуальдегид. На уровне янтарного полуальдегида в зависимости от степени восстановленности пиридиннуклеотидов имеются две альтернативные возможности его дальнейшего превращения: либо по линии окисления до янтарной кислоты, либо по пути восстановления до γ-оксимасляной кислоты (Лабори, 1970). В последнем случае янтарный полуальдегид и γ-оксимасляная кислота служат акцепторами восстановительных эквивалентов и превращаются в бутирил-КоА, который инициирует липогенез и препятствует течению кетогенеза и холестериногенеза (Лабори, 1970). Кроме того, начальные фазы липогенеза в условиях гипоксии могут выполнять роль окисления НАДН (Hull и др., 1972). Таким образом, несмотря на дефицит кислорода может быть обеспечено некоторое окисление пиридиннуклеотидов, снижение кислородной задолженности, что проявляется в меньшем сдвиге окислительно-восстановительного потенциала и в росте PO_2 в тканях в случае предгипоксического введения глутамата (Валов, 1972). Анализ метаболических путей глутаминовой кислоты (рис. 2) и данные прямых энзиматических определений свидетельствуют о том, что при гипоксии глутамат действительно является источником дополнительного количества янтарной кислоты, способствует активации СДГ и тем самым поддерживает естественную перестройку энергетического обмена.

Поскольку в условиях гипоксии, как правило, имеется ацидоз, который является естественным активатором декарбоксилаз, постольку в гипоксических условиях декарбоксилазное превращение глутаминовой кислоты, слабо представленное в интактных тканях, может играть более существенную роль в энергетическом обмене

не только в центральной нервной системе, но и на периферии.

Поливалентное, как правило, нормализующее и в ряде случаев стимулирующее действие введенного глутамата объясняется неоднозначностью путей обмена глутаминовой кислоты в разных физиологических состояниях в универсальных, присущих всем тканям реакциях энергетического и пластического обменов. Прежде всего это касается центральной нервной системы, где пути метаболизма глутамата представлены наиболее полно и где аккумулируется значительная часть введенного глутамата, в частности в таком важном отделе, как гипоталамус. Таким образом, глутаминовая кислота, поддерживая энергетический, медиаторный и пластический обмены в центральной нервной системе, может модулировать уровень ее физиологической активности и через соответствующие нервные и нейроэндокринные пути, как это было показано Удинцевым (1968) для надпочечников и Волковым (1971) для щитовидной железы, обеспечивает адекватную регуляцию метаболического статуса организма в целом.

В связи с развиваемыми в настоящее время представлениями о роли аденилатциклазной системы в реализации эффектов различных гормонов и других биологически активных метаболитов следует признать, что мобилизация энергетического аппарата лежит в основе запуска практически всех специфических функций самых разнообразных клеток, начиная с клеток центральной нервной системы, гипоталамуса, гипофиза, периферических эндокринных желез и кончая непосредственно исполнительными органами и тканями. Отсюда можно сделать вывод, что чрезвычайно активное воздействие глутаминовой кислоты на энергетический обмен должно оказывать существенное влияние на включение специфических клеточных функций, связанных с аденилатциклазной системой.

В условиях стрессового и гипоксического энергетического дефицита в тканях животных обнаруживается 1,5—2-кратное снижение содержания глутаминовой кислоты, но даже при неизменном ее уровне в 15—20 раз может снижаться содержание внутримитохондриального глутамата (Деркачев, 1974), очевидно, за счет ускоренного окисления и вследствие энергетических за-

труднений в транспорте глутамата через митохондриальную мембрану.

В такой ситуации, безусловно, целесообразно и оправдано создание дополнительного искусственного притока глутамата, что может поддержать энергетический обмен, универсально обеспечивающий функциональную мобилизацию тканей.

Изложенные представления свидетельствуют, что переключение обмена глутамата тесно связано с энергетическим статусом ткани и зависит от течения в ней преимущественно пластических или энергетических реакций. В условиях энергетического благополучия глутаминовая кислота может приводить к торможению аэробных окислительных процессов, к дополнительной интенсификации пластических и детоксикационных процессов, уменьшающих «энергетический заряд» клеток. Напротив, в условиях энергетического дефицита, и особенно при гипоксических состояниях, глутаминовая кислота поддерживает естественные компенсаторные реакции энергетического обмена путем усиления воспроизводства и окисления сукцината, активации субстратного фосфорилирования и глюконеогенеза, а также сохранением аминокислотных фондов.

Следовательно, ключевое положение глутаминовой кислоты на стыке энергетического и пластического обменов позволяет ей в каждый данный момент времени включаться в необходимые и «целесообразные» метаболические превращения. Это обеспечивает либо торможение, либо стимуляцию специфических функций ткани, что послужило поводом для появления мнения об адаптационном действии введенного в организм глутамата.

Особого внимания заслуживают состояния с чрезмерной активацией тканевого дыхания в условиях низкоэнергетического сдвига при утрате энергетического контроля дыхания и истощении субстратных фондов. Очевидно, в таких ситуациях далеко недостаточно только глутаматной поддержки аэробных окислительных процессов. Более того, дополнительная активация дыхания на фоне субстратного голодания может оказаться вредной. В связи с этим особо следует подчеркнуть противопоказания к использованию глутаминовой кислоты при лихорадочных состояниях, повышенной возбудимости и бурно протекающих психотических реакциях.

Возможно, в подобных случаях наиболее целесообразно сочетанное использование глутаминовой кислоты с глюкозой, легкоусвояемыми липидами, янтарной кислотой, с одновременным торможением окисления НАДН с помощью барбитуратов.

Обобщенные в работе данные позволяют высказаться за расширение показаний к использованию глутаминовой кислоты в условиях физиологического и стрессового напряжения, особенно при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией. Сюда относятся острые и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и дыхательного аппарата, сложные хирургические вмешательства с временным нарушением местного или общего кровотока. Учитывая благоприятное влияние глутаминовой кислоты на дыхательную функцию крови, транспорт кислорода и его использование в тканях, можно рекомендовать клиническое испытание глутаминовой кислоты при заболеваниях кроветворного аппарата, при отравлениях метгемоглобинобразователями и окисью углерода. Выявленное участие глутаминовой кислоты в регуляции липидного и холестеринового обмена позволяет говорить о целесообразности использования ее при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. Заслуживает внимания рекомендация по применению глутаминовой кислоты при гипофункции коркового слоя надпочечников, особенно для устранения «синдрома отмены» при лечении больных кортикостероидными препаратами.

Следует иметь в виду и возможность использования глутаминовой кислоты при патологии щитовидной железы, в частности при эндемическом зобе.

Приведенные литературные данные и собственный опыт авторов свидетельствуют об обоснованности использования глутаминовой кислоты в качестве пищевой добавки для улучшения вкуса и питательной ценности продуктов и готовых кулинарных изделий.

Говоря о перспективах дальнейшего изучения механизма действия глутаминовой кислоты на обмен веществ и функциональное состояние организма, следует назвать такие не полностью решенные вопросы, как влияние глутамата на процессы биосинтеза белка и его регуляцию, защита белков и ферментов от протеолитического воздействия катепсинов, выяснение роли глута-

миновой кислоты в процессе транспорта кислорода крови, механизмы проникновения глутамата через клеточные мембраны в связи с катионным обменом, количественная оценка соотношения путей превращения глутаминовой кислоты в норме и при патологии. Особого изучения требует вопрос о целесообразности длительного применения глутаминовой кислоты в детском возрасте.

Решение этих и других вопросов обмена и роли глутамата в организме важно не только для теоретической медицины, но позволит точнее определить показания к практическому использованию глутаминовой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

Аганесян А. С., Григорян Д. З. Биол. ж. Армении, 1970, 9, 36.

Адинцова С. А. Тр. Андижанского мед. ин-та, Ташкент, 1962, 3, 491.

Алмквист Х. Д. Белки и аминокислоты в питании человека и животных. М., 1952, 144.

Альбанезе А. Белки и аминокислоты в питании человека и животных. М., 1952, 99.

Аймухамедова Г. Б., Захаров К. П. Значение и методы получения глутаминовой кислоты, бетаина и их производных. Фрунзе, 1962.

Александровская В. Н. Всес. науч.-практ. конф. по психиатрии детского возраста. М., 1958, 4.

Алиевская Л. А. Вопр. мед. химии, 1965, 11, 3, 57.

Алиевская Л. А., Капланский С. Я. Вопр. мед. химии, 1967, 13, 1, 83.

Аминов М. Вопр. теор. и клин. мед. Ростов-на-Дону, 1965, 60.

Аминов М. Дисс. канд. Ростов-на-Дону, 1967.

Ананенко А. А., Аникеева С. П. Критерии фаз болезни и энергетический обмен. Пущино, 1974, 31.

Андреев А. Л. Тр. конф., посвящ. 40-летию научн. иссл. в области белка и применения аминокислот в совр. медицине. М., 1958, 172.

Андриасов А. И., Бракш Т. А. Питание и высшая нервная деятельность. Л., 1966.

Антелава А. В. Тр. второго Всесоюз. биохим. съезда. Тезисы секц. сообщ. Ташкент, 1969, 5, 65.

Антифьева Б. А. Тр. Омского мед. ин-та. Омск, 1962, 137.

Априкян Г. В., Оганесян В. С. Третья Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, 121.

Ач Г., Балаж Р., Штрауб Ф. Укр. биохим. журнал, 1953, 25, 17.

Бакасова З. Б., Дружинин И. Г. Физико-химические основы получения, свойств, строения производных L-глутаминовой кислоты и L-глутамината натрия. Фрунзе, 1973.

Барченко И. П., Василиу С. Г. Вопросы рационального питания. Киев, 1970, 21.

Батуев А. С., Сытинский И. А. Усп. совр. биол., 1965, 59, 1, 128.

Белая Н. К. Педиатрия, 1961, 6, 68.

Бенедикт А. А., Дашковская В. С. Педиатрия, 1955, 2, 50.

Беруашвили К., Коридзе С., Чингаридзе М. Тр. ин-та охраны матер. и детства. Тбилиси, 1958, 8, 349.

Беспалов И. Г., Русских В. В. Тр. конф. по произв. и использов. аминокислот в медицине. М., 1956, 145.

Блок Р., Боллинг Д. Аминокислотный состав белков и пищевых продуктов (пер. с англ.). М., 1949.

Блинова-Липаткина Л. А. Науч. труды аспирантов и ординаторов первого Моск. мед. ин-та. М., 1967, 171.

Брагинская Л. Л., Геллер Л. И. Гигиена труда и проф. забол., 1965, 6, 15.

Бракш Т. А. Вопр. пит., 1957, 16, 2, 20.

Бракш Т. А. Вопр. пит., 1960, 19, 2, 40.

Браунштейн А. Е. Биохимия аминокислотного обмена. М., 1949.

Браунштейн А. Е. Главные пути ассимиляции и диссимиляции азота у животных. М., 1957.

Браунштейн А. Е. Обмен аминокислот. Тбилиси, 1967, 11.

Броневицкая З. Г., Погорелова Т. Н., Щербакова Г. В. Тр. четвертой Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы. Тарту, 1966, 18.

Булычев А. Г. Механизмы проницаемости, возбуждения и повреждения. Л., 1969, 130.

Бунатян Г. Х. Вопр. биохимии. Ереван, 1960, 197.

Бунатян Г. Х. Тр. третьей Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, 133.

Бунатян Г. Х. Журнал Всес. хим. общества им. Д. И. Менделеева, 1964, 4, 412.

Валов А. П. Дисс. канд. Свердловск, 1971.

Вангенгейм К. А. и др. Сов. мед., 1962, 11, 89.

Васильев В. Ю., Морозов В. И. Вестн. Ленинград. ун-та, 1966, 9, 143.

Верещагин С. М., Сытинский И. А. Физиол. журнал СССР, 1960, 10, 1287.

Верещагин С. М., Сытинский И. А., Тищенко В. П. Журнал общ. биол., 1961, 22, 6, 467.

Верещагина В. М. Дисс. канд. Свердловск, 1968.

Владимиров Г. Е., Сытинский И. А. Усп. совр. биол., 1961, 51, 1, 3.

Владимирова Н. И., Малкина Э. С. Итоговая научн. сессия ин-та ОММ. Свердловск, 1960, 62.

Вогулкина Т. Э. Педиатрия, 1968, 8, 71.

Вогулкина Т. Э., Малюкова Т. В. Вопр. охр. матер. и детства, 1966, 11, 1, 82.

Волков Е. Н., Степчаков К. А., Наместников А. Ф. Конс. и овощесуш. промышленность, 1957, № 4, 5.

Волков М. С. Дисс. канд. Свердловск, 1963.

Волков М. С. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, 67, 7, 34.

Волков М. С. Дисс. докт. Свердловск, 1970.

Волков М. С. Вопросы мед. химии, 1971, 17, 2, 193.

Волков М. С., Генкин А. М., Удинцев Н. А. Тр. девятого съезда Всесоюз. общества физиологов, биохимиков и фармакологов. Минск, 1959, 2, 75.

Волков М. С., Глотов Н. А. Укр. биохим. журнал, 1968, 40, 5, 431.

Волков М. С., Ишутинов В. И. Укр. биохим. журнал, 1969, 41, 5, 549.

Волков М. С., Ларионова Е. М. Вопр. мед. хим., 1973, 19, 4, 386.

Волков М. С., Мухорина К. В. Укр. биохим. журнал, 1970, 42, 5, 603.

Волкова Т. Н., Русских В. В. Журнал невропат. и психиатр., 1956, 56, 9.

5 Заказ 629

Вольпер И. Общественное питание, 1959, 2, 26.
Высоцкая Н. В., Чумина З. Н. Второй Всесоюз. биохим. съезд. Тезисы секц. сообщ. Ташкент, 21, 62, 1969.
Высокогорский В. Е. Дисс. канд. Свердловск, 1967.
Галеева Л. С., Согрина К. А. Третья Уральская конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Ижевск, 1960, 125.
Галоян А. А. Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван, 1965.
Гельман Г. М. Эксперим. и клинич. неврология. Минск, 1958, 2, 269.
Генкин А. М., Глотов Н. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1967, 63, 2, 50.
Генкин А. М., Глотов Н. А., Волков М. С., Валов А. П., Маевский Е. И., Ждахина К. С., Шмелева Л. Т. Третий Всесоюз. биохим. съезд. Рига, 1974, 17, 10.
Генкин А. М., Никифоров А. П. Укр. биохим. журнал, 1967, 39, 2, 204.
Генкин А. М., Смолина Т. Н., Согрина К. А. Тр. научн. сессии ин-та ОММ. Свердловск, 1957, 9.
Генкин А. М., Удинцев Н. А. Бюлл. экперим. биол. и мед., 1958, 5, 58.
Генкин А. М., Удинцев Н. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1959, 8, 56.
Генкин А. М., Удинцев Н. А., Волков М. С., Глотов Н. А. Проблемы биохим. адаптации. М., 1965, 62.
Генкин А. М., Удинцев Н. А., Волков М. С., Глотов Н. А. Биохимич., фармакологич. и токсикологич. аспекты исследования адаптаций. Новосибирск, 1967, 137.
Генкин А. М., Удинцев Н. А., Волков М. С., Глотов Н. А., Ждахина К. С., Никифоров А. П. Здравоохр. Казахстана, 1966, 9, 43.
Гершенович З. С., Кричевская А. А. Биохимия, 1952, 17, 6, 684.
Гершенович З. С. Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Л., 1964, 28.
Герштейн Л. М., Доведова Е. Л. Журнал невропат. и психиатр., 1968, 68, 6, 865.
Гефтер Ю. М., Добринская М. А., Захарова А. В., Романчук Л. А., Рубина Х. М., Четверикова Е. К., Щербак И. Г. Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ в тканях. Л., 1962, 2, 44.
Гефтер Ю. М., Борисов П. И., Добринская М. А., Захарова А. В., Куликова А. И., Петухов М. И., Помыткин Н. П., Поступаев П. П., Романчук Л. А., Рубина Х. М., Таранова Н. П., Четверикова Е. К., Щербак И. Г. Всесоюз. конф. по мышечной биохимии. Л., 1966, 35.
Глотов Н. А. Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 15.
Глотов Н. А. Дисс. канд. Свердловск, 1967.
Глотов Н. А. Дисс. докт. Свердловск, 1973.
Гололобов А. Д. Прикладная биохимия и микробиология, 1966, 2, 1, 96.
Горбунова З. В., Ясакова О. И., Удинцев Н. А. Тер. архив, 1960, 32, 8, 50.

Гордон Б. Г. Тр. третьей Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, 237.
Гордон Б. Г., Корякина Т. О. Клин. мед., 1960, 38, 4, 103.
Готовцева Е. П. Укр. биохим. журнал, 1964, 36, 5, 686.
Грозденский Д. Е., Замычкина К. С. Мед. радиология, 1963, 8, 1, 71.
Громова Л. Г. Третья научн. конф. физиол., биохим. и фармак. Зап.-Сиб. объединения. 1965, 218.
Губарев Е. М., Грабенко И. К., Галаев Ю. В., Кобзарь Н. А. Каз. мед. журнал, 1959, 3, 29.
Гурвич Г. И. Военно-мед. журнал, 1967, 5, 51.
Гурович Д. С., Беспалов И. Г. Тр. конф. по произв. и использованию аминокислот в медицине. М., 1956, 25.
Гусев Е. И. Дисс. канд. М., 1967.
Дворецкий А. И., Рева А. Д., Березин В. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1970, 70, 7, 53.
Демченко Н. П. Дисс. канд. Свердловск, 1970.
Демченко Н. П., Литвинова А. М. Мат. 32 и 33-й годичных науч. сессий мед. ин-та. Свердловск, 1970, 309.
Деркачев Э. Ф. Биоэнергетика при лучевом поражении живых организмов. Л., 1973, 137.
Диасамидзе Г. А., Кометиани П. А. Усп. совр. биол., 1970, 69, 3, 364.
Диксон Н., Уэбб Э. Ферменты (пер. с англ.). М., «Мир», 1966.
Добринская М. А. Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ в тканях. Л., 1962, 2, 49.
Доведова Е. Л. Тр. четвертой Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы. Тарту, 1966, 41.
Драгунова Н. С. Педиатрия, 1955, 2, 59.
Дяблова П. Е. Физиол. журнал СССР, 1960, 66, 6, 690.
Дяблова П. Е. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1960, 49, 1, 83.
Ещенко Н. Д., Крестникова Л. М., Прохорова М. И., Путилина Ф. Е. Второй Всесоюз. биохим. съезд. Тезисы докл. на симпозиумах. Ташкент, 1969, 99.
Жалыбина Л. Т. Тр. Воронежского мед. ин-та. Воронеж, 1963, 2, 87.
Ждахина К. С. Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 73.
Ждахина К. С. Дисс. канд. Свердловск, 1969.
Жмурин Л. М. Четвертая Всес. конф. по физиологич. и биохимич. основам повышения продуктивности с.-х. животных. Боровск, 1966, 1, 287.
Жордания Ю. Д. Дисс. канд. Тбилиси, 1965.
Замотаев И. П. Хронические пневмонии с диффузным пневмосклерозом. Свердловск, 1969.
Замотаев И. П., Удинцев Н. А., Астафьев Д. А. Патол. физиология и эксперим. терапия, 1967, 9, 3, 76.
Запара Е. М., Ноткина Л. Г. Прикладная биохимия и микробиология, 1967, 3, 3, 309.
Захарова А. В. Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ в тканях. Л., 1962, 2, 53.
Егян Р. Б. Вопр. биохимии. Ереван, 1961, 35.

Иванов В. И., Розенберг П. А. Фармакология и токсикология. 1954, 17, 1, 46.
Иванов В. И., Розенберг П. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1955, 39, 2, 33.
Игнатьев А. Д., Саидов Б. М. Гигиеническая наука — практика. М., 1972, 15.
Кайдин Д. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1968, 65, 3,36.
Кайдин Д. А. Патол. физиология и эксперим. терапия, 1968, 12, 2, 72.
Калликорм А. П. Вопр. эксперим. и клин. эндокринологии. М., 1965, 53.
Камалян Р. Г., Мовсян С. Г. Вопросы биохимии мозга. Ереван, 1966, 1, 2, 40.
Каминский Э. Т. Дисс. канд. Свердловск, 1968.
Капланский С. Я. Химические основы процессов жизнедеятельности. М., 1962, 253.
Касьянов В. М., Данилина Е. И. Уч. зап. каф. анатомии и физиологии человека и животных Моск. пед. ин-та им. В. И. Ленина. М., 1960, 3, 121.
Катунума Н., Окада М., Фудзино А., Катунума Т., Матсузава Т. Химия и биология пиридоксалевого катализа. М., 1968, 155.
Квятковская А. Н. Тр. конф., посвященной 40-летию науч. исследований в области белка и применения аминокислот в сов. медицине. М., 1958, 210.
Клейн Е. Э. Сообщ. АН Груз. ССР, 1954, 15, 13.
Клейн Е. Э. Усп. совр. биол., 1956, 41, 2, 161.
Клосовский Б. Н., Русских В. В. Педиатрия, 1955, 2, 42.
Ковацкий В. Г., Хоменко Д. Г., Романюк Н. И., Бабиченко М. Е. Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы. М., 1972, 237.
Козлов Н. Б. Вопр. мед. химии, 1962, 8, 2, 204.
Колли Е. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1953, 36, 1, 27.
Кометиани П. А. Обмен аминокислот. Тбилиси, 1967, 99.
Кометиани П. А., Клейн Е. Э. Сообщ. АН Груз. ССР, 1955, 16, 691.
Кондрашова М. Н. Митохондрии. Биохимия и морфология. М., 1967, 137.
Кондрашова М. Н. Механизмы дыхания, фотосинтеза и фиксации азота. М., 1967, 99.
Кондрашова М. Н. Митохондрии. Ферментативные процессы и их регуляция. М., 1968, 122.
Кондрашова М. Н. ДАН СССР, 1968, 179, 2, 468.
Кондрашова М. Н. Митохондрии. Биохимические функции в системе клеточных органелл. М., 1969. 23.
Кондрашова М. Н. Свойства и функции макромолекул и макромолекулярных систем. М., 1969, 135.
Кондрашова М. Н. Биофизика, 1970, 15, 2, 312.
Кондрашова М. Н. Участие митохондрий в развитии адаптационого синдрома (препринт). Пущино-на-Оке, 1974.
Кондрашова М. Н., Маевский Е. И., Бабаян Г., Саакян И. Р., Ахмеров Р. Н. Митохондрии. М., 1973, 129.
Кондрашова М. Н., Озрина Р. Д., Николаева Л. В. Митохондрии. Структура и функции. М., 1966. 121.

Кондрашова М. Н., Роднонова М. А. ДАН СССР, 1971, 196, 5, 1225.
Кравец Э. М., Бенедикт А. А. Тр. конф. по производству и использованию аминокислот в медицине. М., 1956, 135.
Красильников Н. А. Усп. совр. биол., 1961, 52, 2, 148.
Кребс Г., Корнберг Г. Превращения энергии в живых системах М., ИЛ, 1959.
Кремер Ю. Н. Биохимия белкового питания. Рига, 1965.
Кретович В. Л., Яковлева В. И. Изв. АН СССР, сер. биол., 1960, 2, 197.
Кричевская А. А., Гершенович З. С., Щербатых В. П. Биохимия, 1959, 24, 3, 459.
Крицман М. Г., Мелик-Саркисян С. С. Биохимия, 1948, 13, 3, 228.
Лабори А. Регуляция обменных процессов (пер. с франц.). М., «Медицина», 1970.
Лейбсон Л. Г. Сахар крови. Регуляция содержания сахара в крови у животных и человека. М.— Л., 1962.
Ленинджер А. Митохондрия. М., «Мир», 1966.
Лестровая Н. Н. Биохимия, 1961, 26, 3, 505.
Лисовская Г. М. Дисс. докт. Свердловск, 1963.
Лисовская Г. М., Генкин А. М., Гоз М. С. Третья Уральская конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Ижевск, 1960, 146.
Лисовская Г. М., Пронина Г. М., Генкин А. М. Четвертая Уральская конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Челябинск, 1962, 146.
Лисовская Н. П., Ливанова Н. Б. Фосфорилирование и функции. Л., 1960, 87.
Маевский Е. И. Дисс. канд. Свердловск, 1970.
Майорова Б. О., Яковлева А. Н. Девятая науч. сессия ин-та акушерства и гинекол. АМН СССР. Л., 1957, 89.
Майстер А. Биохимия аминокислот. М., 1961.
Мак-Ильвейн Г. Биохимия и центральная нервная система. М., 1962.
Мамаева В. В. Биохимия, 1955, 4, 20, 450.
Маркелова В. Ф. Тр. Центр. ин-та усовершенств. врачей. М., 1966, 87, 209.
Мартинсон Э. Э., Тяхепыльд Л. Я. Биохимия, 1961, 26, 6, 984.
Мардашев С. Р., Лестровая Н. Н. ДАН СССР, 1951, 78, 3, 547.
Машанский В. Ф. Руководство по цитологии. М.— Л., 1, 200, 1965.
Мережинский М. Ф. Нарушения углеводного обмена при заболеваниях человека. Минск, 1967.
Михайлов Г. А., Захарова Л. И., Прохорова М. И. Тр. второго Всесоюз. биохим. съезда. Тезисы секц. сообщ. Ташкент, 1969, 7, 5.
Мищенко Л. И., Френкель С. Р. Укр. биохим. журнал, 1966, 38, 6, 585.
Мкртумова Н. А. Вопр. эксперим. и клинич. эндокринологии. М., 1965, 100.
Мкртумова Н. А. Пробл. эндокринол., 1967, 13, 1, 61.

Мовсеян С. Г. Вопр. биохимии. Ереван, 1961, 103.
Мысляева А. В. Тр. четвертой науч. сессии Актюбинского мед ин-та. Алма-Ата, 1965, 79.
Назарова Э. М. Педиатрия, 1955, 2, 54.
Накамура Х. Цит. реф. журнал «Биохимия», 1966, 11, 1407.
Никифоров А. П. Дисс. канд. Свердловск, 1967.
Нилова Н. С. Укр. биохим. журнал, 1963, 35, 2, 220.
Нилова Н. С. Вопр. мед. химии, 1966, 12, 5, 514.
Ободчук Г. С. Автореф. дисс. канд. Ужгород, 1970.
Одинокова В. А., Штанге Н. Б. Архив патологии, 1967, 29, 3, 42.
Одинцов А. Общественное питание, 1959, 2, 26.
Оганесян А. С. Изв. АН Арм. ССР. Биол. науки. 1961, 14, 1, 69.
Окорокова Ю. И., Мухорина К. В., Волков М. С. Вопросы питания, 1966, 25, 3, 69.
Окорокова Ю. И., Мухорина К. В., Волков М. С. Вопросы питания, 1967, 26, 6, 20.
Осипова С. В., Ускова Н. В., Хаунина Р. А. Бюлл. эксперим. биол. мед., 1968, 65, 1, 72.
Островская Р. У., Островский В. Ю., Геселевич Е. А. Бюлл. эксперим. биол. мед., 1969, 45, 1, 36.
Оцука И. Цит. Реф. журнал «Биохимия», 1966, 15, 263.
Панисяк В. И., Козлов Н. В. Патол. физиология и эксперим. терапия, 1960, 4, 6, 57.
Петровский К. С., Саидов Б. М. Мат. третьего съезда гигиенистов, сан. врачей, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов Узбекистана. Ташкент, 1973, 62.
Петухов М. И. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1960, 49, 3, 57.
Погодаев К. И. Биохимия эпилептического приступа. М., 1964.
Поёмный Ф. А., Никольская З. А. Тр. конф. по производству и использованию аминокислот в медицине. М., 1956, 89.
Покровский А. А. Проблемы биохимической адаптации. М., 1966, 13.
Покровский А. А. Прикладная биохимия и микробиология, 1967, 3, 5, 513.
Покровский А. А., Арчаков А. И. Современные методы в биохимии. М., «Медицина», 1968, 5.
Покровский А. А., Арчаков А. Л., Мухамбетова Л. Х., Бурмантова Н. В., Аленичева Т. В. Митохондрии. М., 1971, 131.
Покровский А. А., Сомин В. Н., Гаппаров М. М., Сычева А. Н. Гигиена и санитария, 1971, 9, 32.
Ревнивых Г. А., Тихомирова Л. Д., Ленчик В. С. Вопр. рационального питания. Киев, 1970, 119.
Ревнивых Г. А., Старикова Т. С., Терентьева В. Г., Кузминский Н. П. Вопр. рационального питания. Киев, 1969, 5, 117.
Рид Д. Ферменты в пищевой промышленности. М., 1971.
Робертс Е. Биохимия и функция нервной системы. Л., 1967, 60.
Розенберг П. А., Толгская М. С. Гигиена труда и проф. забол., 1960, 9, 38.

Ротенберг Ю. С. Критерии фаз болезни и энергетический обмен. Пущино, 1974, 40.
Русских В. В. Тр. конф. по производству и использованию аминокислот в медицине. М., 1956, 179.
Саидов Б. М. Научно-технический прогресс и профилактическая медицина. М., 1971, ч. 1, 138.
Саидов Б. М. Автореф. канд. дисс. М., 1972.
Сакагути Т. Реф. журнал «Биохимия», 1967, 5, 1025.
Сапожников А. В. Патол. физиология и эксперим. терапия, 1968, 12, 5, 20.
Скуинь Э. Я. Тр. конф. по производству и использованию аминокислот в медицине. М., 1956, 200.
Скулачев В. П. Трансформация энергии в биомембранах. М., 1972.
Северин С. Е. Вестн. АМН СССР, 1968, 7, 53.
Северин С. Е., Цейтлин Л. А. Углеводы и углеводный обмен. М., 1962, 118.
Северин С. Е., Цейтлин Л. А. Химия и обмен углеводов. М., 1965, 236.
Симановский Л. Н., Перцева М. Н., Желудкова З. П., Мазина Т. И., Вопр. мед. химии, 1970, 16, 1, 77.
Скрябин В. В., Ефман М. А., Пампура Н. А. Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности. Тарту, 1969, 174.
Смолина Т. Н., Согрина К. А. Объединен. научн. сессия Свердл. ин-та ОММ и Моск. ин-та акушерства и гинекологии. Свердловск, 1958, 88.
Солнцев А. И., Костенко Т. Ф. Изв. Тимирязевской с.-х. академ., 1968, 4, 202.
Степанова Л. С. Педиатрия, 1961, 3, 35.
Сытинский И. А. Усп. совр. биол., 1970, 70, 3, 325.
Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы. Л., 1972.
Сытинский И. А., Авенирова Е. Л. Нервная система. Л., 1967, 8, 73.
Тарве У. С. Третья Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, 271.
Ташматов К. Т. Мат. шестой Уральской конф. физиологов, фармакологов и биохимиков в г. Тюмени. Свердловск, 1969, 286.
Торчинский Ю. М. Биохимия, 1963, 28, 4, 731.
Тристрам Г. В. Белки, М., ИЛ, 1956, 1, 209.
Туракулов Я. Х. Тр. конф. по физиологии и патологии щитовидной железы. Ташкент, 1960, 43.
Туракулов Я. Х. Тиреоидные гормоны. Биосинтез, физиологические эффекты и механизм действия. Ташкент, 1972.
Узбекова Д. Г. Вопр. мед. химии, 1962, 8, 1, 83.
Удинцев Н. А. Дисс. канд. Свердловск, 1960.
Удинцев Н. А. Укр. биохим. журнал, 1965, 37, 1, 117.
Удинцев Н. А. Дисс. докт. Свердловск, 1968.
Удинцев Н. А. Второй Всесоюз. биохим. съезд. Тезисы секц. сообщ. Ташкент, 1969, 21, 117.
Усманова Р. М. Вопр. биологии и краевой медицины. Ташкент, 1963, 4, 346.
Усманова Р. М. Узб. биол. журнал, 1965, 4, 12.

Фердман Д. Л. Усп. совр. биол., 1941, 14, 2, 191.
Фердман Д. Л., Френкель С. Р., Силакова А. И. Биохимия, 1942, 7, 1—2, 43.
Фердман Д. Л. Усп. биол. химии, 1950, 1, 216.
Фердман Д. Л. Обмен аминокислот. Тбилиси, 1967, 77.
Характер Ж. З. Пробл. туберкулеза, 1963, 12, 70.
Хогебум Д., Шнейдер В. Нуклеиновые кислоты. М., 1957, 102.
Чаговец Р. В. Врачеб. дело, 1967, 10, 6.
Чазова К. А. Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966, 123.
Чанс Б., Хаджихара Б. Пятый Междунар. биохимический конгресс. М., 1962, 5, 10.
Чепрунова Л. В. Тр. конф., посвященной 40-летию науч. исследований в области белка и применения аминокислот в сов. медицине. М., 1958, 182.
Чингарадзе М. З., Жордания Ю. М. Тр. ин-та акушерства и гинекологии МЗ Груз. ССР. Тбилиси, 1963, 10—11, 155.
Членов Л. Г., Румянцева-Русских М. В. Клин. мед., 1960, 38, 9, 65.
Шабадаш А. Л. Митохондрии. Структура и функции. М., 1966, 5.
Шабадаш А. Л., Зеликина Т. И. ДАН СССР, 1970, 192, 1, 196.
Шамкулашвили Г. Г. Сообщ. АН Груз. ССР, 1966, 42, 1, 105.
Шатунова Н. Ф. Биохимия, 1964, 29, 4, 647.
Шутова Т. А., Румянцева-Русских М. В. Тр. конф. по производству и использованию аминокислот в медицине. М., 1956, 106.
Щембелев Л. С. Педиатрия, 1959, 12, 39.
Щербацкая В. А., Шелковкина А. В., Жегалина К. Н., Колпакова К. П. Мат. пятой науч. сессии Казахск. ин-та туберкулеза. Алма-Ата, 1966, 118.
Шугаев В. А. Фармакология и токсикология, 1974, 1, 14.
Энгельгардт В. А., Лисовская Н. П. Биохимия, 1955, 20, 2, 225.
Юдаев Н. А., Гончарова В. Н. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 1959, 5, 2, 3.
Ярошевский А. Я. Клиническая нефрология. Л., 1971.
Abernathy R. P., Miller K. M. J. Nutr., 1965, 86, 3, 231.
Alberts R. W., Salvadore R. A. Science, 1958, 128, 332, 359.
Alexander N. M., Schlig R., Klatskin G. Biochem. Pharmacol., 1967, 16, 6, 1091.
Alano J., Hoeuster F., Herold M., Cahn J. C. R. Soc. Biol. (Paris). 1961, 155, 3, 461.
Alioto M. R., Napoleone G. Ayala M., Rinaldi P. Ital. J. Biochem. 1960, 9, 5, 279.
Ames A., Tsucada Y., Nesbett F. J. Neurochem., 1967, 14, 2, 145.
Angelov A. Folia med. (Bulg.), 1967, 9, 85.
Arvalo J. M., Belasco A., Rodriguer L. P., Armijo M. Arch. Inst. farmacol. exptl. (med), 1970, 22, 2, 47.

Awapara J., Landua A. I., Fuerst R., Seale B. J. Biol. Chem., 1950, 187, 35.
Armstrong M. D., Vates K. N. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1963, 113, 3, 680.
Askelson C. E., Ballaaoun S. L. Poultry Sci., 1964, 43, 333.
Azzi A., Chappell J. B., Robinson B. H. Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1967, 29, 1, 148.
Beloff-Chain A., Catanzaro R., Chain E. B., Longinotti L., Masi I., Pocchiari F. Proc. Roy. Soc., 1962, B156, 963, 168.
Barculis S. S., Geiger A., Kawakita Y., Aguilar V. J. Neurochem., 1960, 5, 4, 339.
Bacqués C., Worbe J. F. Compt rend. Soc. biol., 1964, 158, 6, 1359.
Bacila M., Campello A. P., Vianna C. H., Voss D. O. J. Neurochem., 1964, 11, 4, 231.
Barak A., Humoller F., Mahler D., Holthaus J. Gastroenterology, 1962, 43, 1, 35.
Baranski S. Bull. Acad. polon. sci. Ser. sci. biol., 1963, 11, 5, 261.
Baremore A., Elliot K. A., Florey E. Nature, 1956, 176, 1052.
Barker H. A., Smyth R. D., Wilson R. M. J. Biol. Chem., 1959, 234, 2, 320.
Barker H. A., Weissbach H., Smyth R. D. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1958, 44, 11, 1093.
Bazzano G., D'Elia J. A., Olson R. S. Science, 1970, 169, 3951, 1208.
Bellamy D. Biochem. J., 1962, 82, 1, 218.
Berl S., Lajtha A., Waelsch H. J. Neurochem., 1961, 7, 3, 186.
Berl S., Takagaki G., Purpura D. P. J. Neurochem., 1961, 7, 3, 198.
Berl S., Nicklas W. I., Clarke D. D. J. Neurochem., 1970, 17, 7, 1009.
Bessmann S. P., Shear S., Fitzgerald I. New England J. Med., 1957, 256, 20, 941.
Borst P. Biochem. et Biophys. Acta, 1962, 57, 2, 256.
Borst P., Slater E. C. Nature, 1959, 184, 1396.
Borst P., Slater E. C. Biochem. Biophys. Acta, 1960, 41, 170.
Borst P., Biochim. Biophys. Acta, 1962, 57, 256.
Bradford H., McIlwain H. J. Neurochem., 1966, 13, 11, 1163.
Brancati A., Cecchi L., D'Arcangelo P. Boll. Soc. ital. sperim., 1969, 45, 4, 264.
Breuer L. H., Pond W. G., Warner R. G., Loosli J. K. J. Nutr., 1964, 82, 4, 499.
Brody T. M., Brain J. A. J. Biol. Chem., 1952, 195, 695.
Brodic A. F. Methods in enzymology. N. Y. Acad. Sci. 1955, 2, 693.
Busellu M. A., Pocchiari F. Farmaco. ed. scient., 1964, 19, 4, 336.
Cahn J., Herold M., Barre N. C. R. C. R. Soc. Biol. (Paris), 1961, 155, 257.
Chain E. B. Rend. Ist. super. sanita, 1960, 23, 12, 1357.

Chain E. B., Larsson S., Posshiari F. Proc. Roy. Soc. 1960, B152, 948, 283.
Chance B., Hagihara B. J. Biol. Chem., 1962, 237, 3540.
Chance B., Williams G. R. Biol. Chem., 1955, 217, 1, 383.
Charles R., Tabak H. F., De Haan E. F., Tager J. M., Slater E. S. 3-rd F. E. B. S. Meeting Abstracts, Warsaw, 1966, 150.
Chodera A., Mrozikilwicz A. Acta physiol. polon., 1963, 14, 3, 289.
Cilento A., Guiranna G. Minerva med., 1958, 49, 45, 2258.
Cohen P. P. Acad. Press. New York, 1955, 2, 178.
Cremer J. E. J. Neurochem., 1964, 11, 3, 165.
Curri S., Serban M. Ricerca scient., 1966, 36, 8, 753.
D'Adamo A. F., Hart D. E. J. Biol. Chem., 1965, 240, 2, 613.
Davis E. I. Biochem. et Biophys. Acta, 1968, 162, 1, 1.
Deiss W. P. et al. Powell. Endocrinology, 1966, 79, 1, 19.
Deltredici C. Boll. Soc. ital. biol. Sperim., 1965, 41, 21, 1230.
Dennosuke J., Akitane M. Acta Med. Okayama, 1960, 14, 3, 145.
Egan A. R., Black A. L. J. Nutr., 1968, 96, 4, 450.
Egger E., Rappoport S. Nature, 1963, 200, 240.
Eliasson E., Bauer G., Hiltin T. J. Cell Biol., 1967, 133, 2, 287.
Fahien L. A., Strmecki M. Arch. Bioch. Biophys., 1969, 130, 1—2, 273.
Feigelson M., Feigelson P. J., Biol. Chem., 1966, 241, 24, 5819.
Feigelson P., Feigelson M. J. Biol. Chem., 1963, 238, 3, 1073.
Finzi M. Ind. alim., 1970, 9, 2, 85.
Fischbein W. N., Bessman S. P. J. Biol. Chem., 1964, 239, 1, 357.
Fischer A. G., Schulz A. R., Oliver L. J. Biol. Chem., 1965, 240, 11, 4338.
Florey E., Florey E. J. Physiol., 1958, 144, 220.
Frieden G. J. Biol. Chem., 1965, 240, 5, 2028.
Gaitonde M. K. Biochem. J., 1965, 95, 3, 803.
Galindo A., Krhjevic K., Schwarts S. J. Physiol. (Engl.), 1967, 192, 2, 359.
Gallo J. T., Pond W. G., Logomarsino J. V. J. Animal Sci., 1968, 27, 4, 1000.
Gersch M., Stoklosowa S., Richter K. Zool. Jahrb., 1967, 73, 1—2, 186.
Gever J., Klingmüller V. Z. physiol. Chem., 1955, 301, 4—6, 269.
Glick J. L., Am. J. Physiol., 1966, 210, 6, 1215.
Goldstein L. Arch. Biochem. and Biophys., 1959, 82, 2, 482.
Gonda O., Quastel J. H. Nature (Engl.), 1962, 193, 4811, 138.
Graham L. T., Shank R. P., Werman R. J. Neurochem., 1967, 14, 4, 465.
Green D. E., Wharton D. C. Biochem. Z., 1963, 338, 335.
Greengard O., Gordon M. J. Biol. Chem., 1963, 238, 11, 3708.

Gründig E., Bretschneider R. N. Österreichische Zeitschr. Kinderh., 1959, 4, 2—4, 370.
Gründig E., Salvenmoser F., Bretschneider R. Z. ges. exptl. Med., 1963, 137, 1, 94.
Guha S. R., Ghosh J. J., Ann. Biochem. Exptl. Med. 1959, 92, 2, 33.
De Haan E. J., Tager J. M., Slater E. C. Biochim. Biophys. Acta, 1967, 131, 1, 1.
Haber B. Canad. J. Biochem., 1965, 43, 7, 865.
Hamilton R. E., Pilgram I. O. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1960, 103, 3, 574.
Harris H., Jahnz M. Brit. J. Exptl. Pathol., 1957, 38, 5, 525.
Haslam B. J., Krebs H. A. Bioch. J., 1963, 88, 566.
Hatefi Y., Haavik A. G., Iurtschuk P. I. Biochim. Biophys. Acta, 1961, 52, 106.
Heidın P. A., Schultze M. O. J. Nutr., 1961, 74, 2, 131.
Heinz E., Pichler A., Pfeiffer B. Biochem. Z., 1965, 342, 5, 542.
Heinz E. Metabolic pathways, vol. VI. Metabolic transport. Ed. L. E. Hokin. Ac. Press. N.-Y.—L., 1972, 455.
Hepburn F. N., Bradley W. B. J. Nutr., 1964, 84, 3, 305.
Hepburn F. N., Calhoun W. K., Bradley W. B. J. Nutr., 1960, 32, 2, 163.
Himwish W. A., Petersen I. M. J. Appl. Physiol., 1954, 7, 2, 196.
Hird F. J., Morton D. J. Biochim. et Biophys. Acta, 1964, 85, 3, 353.
Hochberg A., Regbi M., Dimant E. Biochim. et Biophys. Acta, 1964, 90, 3, 464.
Horvath A. Enzymologia, 1962, 25, 1, 32.
Hull F. et al. Arch. Biochem. and Biophys., 1972, 149, 1, 69.
Hutchinson J. H., Labbi D. H. Amer. J. Digest. Diseases, 1965, 10, 9, 814.
Hutchison W. et al. Proc. Nutr. Soc., 1960, 19, 2, 23.
Iodice A. A., Barker H. A. J. Biol. Chem., 1963, 238, 6, 2094.
Jaikin A. E., Agrest A. Medicina (Argent.), 1966, 26, 6, 319.
Julliard J. H., Gautheron D. C. F.E.B.S. Letters, 1973, 37, 1, 10.
Karmarkar M. G., Stanbury J. B. Biochim. et Biophys. Acta, 1967, 141, 3, 483.
King K. S., Frieden C. J, Biol. Chem., 1970, 245, 17, 4391.
Kitos P. A., Singlair R., Waymouth C. Exptl. Cell Res., 1962, 27, 3, 307.
Klingenberg M., Slenska W. Biochem. J., 1959, 331. 6, 486.
Klotsche C. Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 1956, 227, 8, 409.
Kohl H. Wiss. Z. K`rl-Marx-Univ., Leipzig, Hath-Naturwiss. Reibe, 1954—1955, 4, 5, 451.
Koeppe R. E., Chae H. H. J. Biol. Chem., 1962, 237, 1026.
Korfráni E., Jekat F. Z. physiol. Chem., 1964, 338, 3—6, 154.
Krebs H. A. Biochem. J., 1935, 29, 1951.

Krebs H. A., Bellamy D. Bioch. J., 1960, 75, 523.
Krebs H., Eggleston L. Biochem. J., 1949, 44, 2, 7.
Krebs H. A., Eggleston L. V., Hems R. Bioch. J. 1949, 44, 159.
Krebs H., Eggleston L., Terner G. Biochem. J., 1951, 48, 530.
Krebs H. A., Cohen P. P., Biochem. J., 1939, 33, 1893.
Krebs H. A., Hems R., Lund P. Adv. Enzyme Regulation. Sydney, 1973, 361.
Kun E., Ayling J. E., Baltimore B. G. J. Biol. Chem., 1964, 239, 9, 2889.
Laferte R. O., Rosenkrantz H., Berlinguet L. Canad. J. Biochem. and Physiol., 1963, 41, 6, 1423.
Leveille G. A., Hanson R. W. Canad. J. Physiol. and Pharmacol., 1966, 44, 2, 275.
Lajtha A., Berl S., Waelsch H. J. Neurochem., 1959, 3, 4, 322.
Lang K., Kieckebusch W. Klin. Wochenschr., 1957, 35, 18, 905.
Lange W. E., Curey E. F. J. Pharmac. Sci., 1966, 55, 10, 1147.
Leveille G. A., Sanberlich H. J. Nutr., 1961, 74, 4. 500.
Liljeroot B. S., Hall J. C. J. Biol. Chem., 1965, 240, 3, 1446.
Ljunggren J. G. Biochim. et Biophys. Acta, 1965, 107, 3, 434.
Lofrumento N. E., De Gregorio G., Paradies G., Procacci G., Zanghi M. A. Acta vitaminol. et enzymol., 1967, 21, 6, 217.
Madsen J., Abraham S., Chaikoff I. J. biol., chem., 1964, 239, 5, 1305.
Machiyama Y., Belazs R., Merei T. J. Neurochem., 1970, 17, 3, 449.
Malek P., Kolc I., Skodava Z. Cas. lek. cesk., 1970, 109, 30, 699.
Marcus R., Reaven C. Proc. Soc. Experim. Biol. and Med., 1967, 124, 3, 970.
Marks B. H., Bhattacharya A. N., Vernikos-Danellis J. Amer. J. Physiol., 1965, 202, 5, 1021.
Meyer A. J., Brouwer A., Reijngoud D. J., Hoek J. B., Tager J. M. Biochim. biophys. acta, 1972, 283, 421.
Meister A., Tice S. W. J. Biol. Chem., 1950, 187, 1, 173.
Meister A., Krishnaswamy P. R., Pamiljans V. Federat. Proc., 1962, 21, 6, 1013.
McKhann G. M., Tower D. B. Am. J. Physiol., 1959, 196, 1, 36.
McKhann G. M., Albers R. W., Sokoloff L., Michelson O., Tower D. B. Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. 9d. 9. Roberts et al. erg Press, 1960, 169.
McKhann G. M., Michelson O., Tower D. B. Am. J. Physiol., 1961, 200, 34.
Michal G. et al. Am. J. Physiol., 1959, 197, 6, 1147.
Mihailovic L. T., Krzalic L., Cupic D. Experimentia, 1965, 21, 12, 709.
Morselli P. L., Garattini S. Nature (Gr. Brit.), 1970, 227, 5258, 611.

Mortimore G. E., Neely A. N., Cox J. R., Guinivan R. A. Biochem. Biophys. Res. Comm., 1973, 54, 1, 89.
Nachmanson D. A., John H. M., Waelsch H. J. Biol. Chem., 1943, 150, 2, 485.
Nitschkoff S., Schubert H., Ther. Gegenw., 1956, 95, 1, 19.
Ochod S. Methods in Enzymology. N.-Y. Acad. Sci., 1955, 1, 735.
Olson I. A., Anfinsen C. B. J. Biol. Chem., 1952, 67, 197.
Okumura N., Otsuki S., Kameyama A. J. Biochem., 1960, 47, 315.
Olney J. W. J. Neuropathol. and Exp. Neurol., 1971, 30, 1, 75.
Olney J. W., Ho O. L. Nature (Gr. Brit.), 1970, 227, 5258, 609.
Olson M. S., Allgyer T. T. Biochim. et Biophys. Acta, 1972, 267, 238.
Olson M. S., Von Korff R. W. J. Biol. Chem., 1967, 242, 2, 325.
Pandolfo L., Macaione S. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1961, 37, 24 bis, 1790.
Papa S., Tager J. M., Francavilla A., Quagliariello E. Biochim. et Biophys. Acta, 1969, 172, 1, 20.
Pitts R. F., De Haas J., Klein J. Amer. J. Physiol., 1963, 204, 2, 187.
Portugal A. Y., Sutherland T. M. Nature (Engl.), 1966, 209, 5022, 510.
Prasannan K. G., Rajan R., Subrahmanyam K. Indian J. Med. Res., 1964, 52, 2, 208.
Pull I., McIlwain H., Ramsay R. L., Biochem. J., 1970, 116, 2, 181.
Purpura D. P., Girado M., Grundfest H., Science, 1957, 125, 1200.
Recheigl M., Loosli J., Williams H. J. Nutr., 1957, 63, 2, 177.
Reinwein D., Englhard A. Klin. Wochenschr., 1964, 42, 15, 736.
Roberts E., Frankel S. J. Biol. Chem. 1950, 187, 55.
Roberts E., Simonsen D. G., Roberts E. H. Biochem. Pharmacol., 1965, 14, 3, 351.
Roberts E., Frankel S. Cancer Res., 1950, 10, 237.
Roberts E., Frankel S. J. Biol. Chem., 1951, 188, 789.
Roberts E., Frankel S. J. Biol. Chem., 1951, 190, 505.
Ross B. D., Hems R., Krebs H. A. Biochem. J., 1967, 102, 3, 942.
Rubino F., Di Chiara H. Boll. Soc. ital., biol. sper., 1959, 35, 1578.
Ruscak M., Macejova E., Ruscakova D. Physiol. Bohemosl., 1964, 13, 2, 156.
Rotzsch W. Acta biol. et med. german., 1966, 16, 4, 329.
Salmon W. J. Nutr., 1964, 82, 1, 76.
Sauberlich H. E. J. Nutr., 1961, 75, 1, 65.
Schäfer G., Balde P., Lamprecht W. Nature, 1967, 214, 5083, 20.
Schäfer G., Nägel L. Z. physiol. Chem., 1968, 349, 10, 1365.
Schimke R. T., Doyle R. Ann. Rev. Bioch., 1969, 39, 929.
Scholz R. et al. Biol. Chem., 1969, 244, 9, 2317.

Scotto P., Skardi V. Biochem. J., 1965, 95, 3, 657.
Sellinger O. E., Catanzaro R., Chain E. B., Pocchiari F. Proc. Roy. Soc., 1962, B156, 963, 148.
Seiler N., Möller H., Werner G. Z. physiol. Chem., 1967, 348, 6, 675.
Smith L. Methods in Enzymology, N.-Y. Acad. Sci., 1955, 2, 640.
Sonne J. C., Lin I., Buchanan J. M. J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 6, 1516.
Spencer R. P., Samiy A. H. Amer. J. Physiol., 1961, 200, 3, 501.
Stenzel K. H., Aronson R. F., Rubin A. L. Biochem. J., 1966, 5, 3, 930.
Stern J., Eggleston L., Hems R., Krebs H. Biochem. J., 1949, 44, 410.
Still I. L., Buell M. W., Green D. E. Arch. Biochem., 1950, 26, 406.
Sugahara M., Ariyoshi S. Agric. and Biol. Chem., 1968., 32, 2, 153.
Swaiman K., Milstein J. M., Cohen M. M. J. Neurochem., 1963, 10, 9, 635.
Tager I. M., Papa S. Biochim. et Biophys. Acta, 1965, 99, 3, 570.
Tager I. M., Papa S., De Haan E. J., D'Alova R., Quagliriello E. Biochim. et Biophys. Acta, 1969, 172, 1, 7.
Takeuchi K., Suzuki H., Sawada M., Horiuchi Y. Endocrinology, 1970, 86, 6, 1239.
Takeuchi A., Takeuchi N. J. Physiol., 1967, 191, 575.
Takeuchi A., Takeuchi N. J. Physiol., 1969, 205, 377.
Tsucada Y., Hirano S., Nagata Y., Uemura K. 4th Japan. Conf. Radioisotopes (J.R.I.A.), 1961, 1, 7.
Tager J. M., Slater E. C. Biochim. Biophys. Acta, 1963, 77, 227.
Tanaka Z., Sakurada T. Folia Psychiatr. et Neurol. Japan, 1958, 12, 3, 224.
Tewari S., Baxter C. J. Neurochem., 1969, 16, 2, 171.
Thorne C. I. R., Cooper P. M. Biochem. biophys. acta, 1964, 81, 397.
Tsukada Y., Nagata Y., Hirano S., Matsutani T. J. Neurochem., 1963, 10, 4, 241.
Yamamoto V., Iwado T., Kitamura M. Folia Psychiatr. et Neurol. Japan, 1963, 17, 3, 299.
Van den Berg C. J., Mela P., Waelsch H. Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1966, 23, 4, 479.
Vasulescu V., Toader V. Viata med., 1963, 10, 3, 145.
Vrba R. Nature (Engl.), 1962, 195, 4842, 663.
Vrba R., Gaitonde M. K., Richter D. J. Neurochem., 1962, 9, 3, 465.
Weissbach H., Toohey J., Barker H. A. Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 1959, 45, 4, 521.
Wellers G., Aschkenasy A. J. Physiol., 1958, 50, 2, 268.
Wheeler D. D., Boyarsky L. L. J. Neurochem., 1968, 15, 9, 1019.
Wheeler D. D., Boyarsky L. L. J. Neurobiol., 1971, 2, 2, 181.

Wiechert P., Herbst A. J. Neurochem., 1966, 13, 2, 59.
Wiechert P., Schröter P. Acta biol. et med. germ., 1964, 12, 4, 475.
Williams J. N. J. Nutr., 1962, 76, 1, 35.
Womack M. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1971, 136, 3, 940.
Zachmann M., Tocci P., Nyhan W. L. J. Biol. Chem., 1966, 241, 1355.
Zemley J. M., Meneely G. R. Am. J. Physiol., 1952, 169, 1, 66.
Zimmerman F. T., Burgemeister B. B. Arch. Neurol. and Psychiatr. (Chicago), 1949, 61, 1, 275.
Zimmerman F. T., Burgemeister B. B. Arch. Neurol. and Psychiatr., 1959, 81, 5, 649.

Волков М. С., Генкин А. М., Маевский Е. И., Глотов Н. А.

В67 Глутаминовая кислота. Биохимическое обоснование практического использования. Свердловск, Средне-Уральское книжное издательство, 1975.

120 с.

В монографии анализируются обширный литературный материал и собственные данные авторов и их сотрудников об эффекте введения глутаминовой кислоты в организм. На основании экспериментальных и клинических наблюдений дается представление о механизме действия глутаминовой кислоты при ряде патологических состояний, уточняются показания и противопоказания использования глутаминовой кислоты в качестве лекарственного средства и пищевой добавки, намечаются задачи дальнейших исследований.

Книга рассчитана на биохимиков, врачей, специалистов пищевой промышленности и общественного питания.

В $\frac{0371-100}{М\ 158(03)-75}$ 577.1

Марк Степанович Волков
Арон Моисеевич Генкин
Евгений Ильич Маевский
Николай Алексеевич Глотов

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Биохимическое обоснование
практического использования

Редактор *Л. И. Краснова*
Художник *В. М. Печенкин*
Художественный редактор *Я. И. Чернихов*
Технический редактор *Н. Н. Заузолкова*
Корректор *Л. А. Гупало*

Сдано в набор 18/XI 1974 г. Подписано в печать 27/III 1975 г. НС 19148. Бумага типогр. № 2. Формат 84×108$^{1}/_{32}$. Уч.-изд. л. 6,2. Усл. печ. л. 6,3+0,2 вкл. Тираж 1000. Заказ 629. Цена 55 коп.
Средне-Уральское книжное издательство, Свердловск, Малышева, 24.
Типография изд-ва «Уральский рабочий», Свердловск, пр. Ленина, 49.

55 коп.

СВЕРДЛОВСК
СРЕДНЕ-УРАЛЬСКОЕ
КНИЖНОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
1975

М. ВОЛКОВ • А. ГЕНКИН • Е. МАЕВСКИЙ • Н. ГЛОТОВ